

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lomitapid (Lojuxta[®])

Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Modul 4 A

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis.....	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik	29
4.2.1 Fragestellung	29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	30
4.2.3 Informationsbeschaffung	34
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	34
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	36
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	38
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	39
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	39
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	40
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	46
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	47
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	48
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	50
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	52
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	52
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	53
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	57
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	58
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	60
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	61
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	61
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	64
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	64
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	65
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	65

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	65
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	65
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	66
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	66
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	68
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	69
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	69
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	69
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	70
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	70
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	71
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	72
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	72
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	72
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	76
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	82
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	86
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	86
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	106
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	108
4.3.2.3.3.1	LDL-C-Änderung – weitere Untersuchungen	114
4.3.2.3.3.2	Reduktion der Apherese-Frequenz – weitere Untersuchungen	141
4.3.2.3.3.3	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	145
4.3.2.3.3.4	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	181
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	195
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	200
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	200
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	210
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	219
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	220
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	220
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	220
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	223
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	223
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	225
4.7	Referenzliste.....	227
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		234
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		244

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	251
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	258
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	266
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	344

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Kriterien zum Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	31
Tabelle 4-2: Kriterien zum Ausschluss von Studien von der Nutzenbewertung	32
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	62
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	66
Tabelle 4-16: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	66
Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	67
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	67
Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	68
Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	70
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	70
Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	71

Tabelle 4-23: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-24: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	75
Tabelle 4-25: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-26: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-27: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für weitere Untersuchungen.....	87
Tabelle 4-28: Charakterisierung der Interventionen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vorher-Nachher-Vergleich)	94
Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Evidenz für LDL-Apherese im Anwendungsgebiet HoFH)	95
Tabelle 4-31: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel I (LOWER)	97
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel II (AEGR-733-024 und AEGR-733-029).....	98
Tabelle 4-33: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vorher-Nachher-Vergleich).....	107
Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-35: Definitionen der Studienpopulationen im Studienbericht von AEGR-733-005/ UP1002.....	112
Tabelle 4-36: Übersicht der Studienpopulationen im historischen Vergleich	113
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Prozent LDL-C-Änderung – weitere Untersuchungen (Vorher-Nachher-Vergleich).....	114
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für LDL-C-Änderung in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorher-Nachher-Vergleich.....	115
Tabelle 4-39: Ergebnisse für LDL-C-Änderung von Baseline zu Woche 26/78/Ende der Extenstionsstudie aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) – Vorher-Nachher-Vergleich Option A und B (s. Abbildung 4-9)	116
Tabelle 4-40: Ergebnisse für LDL-Änderung von Baseline aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Completers) – Vorher-Nachher-Vergleich Option A (s. Abbildung 4-9)	119
Tabelle 4-41: Ergebnisse für LDL-C-Änderung von Baseline im Zeitverlauf der Wirksamkeits- und Sicherheitsphase von AEGR-733-005/UP1002 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) – Vorher-Nachher-Vergleich Option A (s. Abbildung 4-9)	121

Tabelle 4-42: Ergebnisse für LDL-C-Änderung von Baseline zu jedem Untersuchungszeitpunkt der Wirksamkeits- und Sicherheitsphase von AEGR-733-005/UP1002 aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Completers) – Vorher-Nachher-Vergleich, Option A (s. Abbildung 4-9).....	123
Tabelle 4-43: Anzahl der Patienten, die mind. zu einem Zeitpunkt eine 15- oder 25-prozentige Reduktion des LDL-C-Werts von Baseline bis Woche 26, Woche 78 und Ende der Extensionsstudie erreichten (Responder-Analyse, ITT, Vergleichsoption B (s. Abbildung 4-9)).....	126
Tabelle 4-44: Operationalisierung von Prozent LDL-C-Änderung von Baseline – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich).....	131
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für LDL-C-Änderung von Baseline in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – historischer Vergleich	132
Tabelle 4-46: Ergebnisse für LDL-C-Änderung von Baseline aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – historischer Vergleich.....	134
Tabelle 4-47: Operationalisierung von Prozent LDL-C-Änderung von Baseline – weitere Studien.....	137
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für LDL-C-Änderung von Baseline in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Weitere Studien	138
Tabelle 4-49: Ergebnisse für LDL-C-Änderung von Baseline aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set) – Weitere Studien	138
Tabelle 4-50: Anzahl der Patienten, die mind. zu einem Zeitpunkt eine 50- oder 25-prozentige Reduktion des LDL-C-Werts von Baseline bzw. Zielwerte von < 100 und < 70 mg/dL erreichten (Responder-Analyse).....	140
Tabelle 4-51: Operationalisierung Reduktion der Apherese-Frequenz – weitere Untersuchungen (Vorher-Nachher-Vergleich).....	141
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Reduktion der Apherese-Frequenz in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorher-Nachher-Vergleich	142
Tabelle 4-53: Ergebnisse für die Reduktion der Apherese-Frequenz aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorher-Nachher-Vergleich.....	143
Tabelle 4-54: Operationalisierung unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen (Vorher-Nachher-Vergleich).....	145
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials unerwünschte Ereignisse in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorher-Nachher-Vergleich.....	148
Tabelle 4-56: Patienten mit UEs aus weitere Untersuchungen (AEGR-733-005 und AEGR-733-012).....	149
Tabelle 4-57: Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC/PT aus weitere Untersuchungen (Auftreten bei > 10 % der Studienpopulation und UEs, welche zu Dosisreduktion oder Unterbrechung bzw. Abbruch der Studie führten)	151
Tabelle 4-58: GSRS-Skala	159
Tabelle 4-59: Ergebnisse des GSRS-Fragebogens aus weitere Untersuchungen (AEGR-733-005/UP1002).....	159

Tabelle 4-60: Patienten mit maximalem Anstieg hepatischer Aminotransferasen aus weitere Untersuchungen zu einem Zeitpunkt der Studienphasen (AEGR-733-005 und AEGR-733-012).....	160
Tabelle 4-61: Patienten mit maximalem prozentualen Anstieg des hepatischen Fetts zu einem Zeitpunkt der Studienphasen aus weitere Untersuchungen (AEGR-733-005 und AEGR-733-012).....	162
Tabelle 4-62: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich).....	164
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – historischer Vergleich....	165
Tabelle 4-64: Patienten mit UEs während der Wirksamkeitsphase von AEGR-733-005/ UP1002 und in den historischen Kontrollstudien zu LDL-Apherese (historischer Vergleich).....	166
Tabelle 4-65: Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach PT aus weitere Untersuchungen – historischer Vergleich	168
Tabelle 4-66: Operationalisierung unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen (Weitere Studien)	171
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials unerwünschte Ereignisse in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Weitere Studien	175
Tabelle 4-68: Patienten mit Anstieg hepatischer Aminotransferasen zu irgendeinem Zeitpunkt der Studie aus weitere Untersuchungen (LOWER).....	178
Tabelle 4-69: Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus weitere Untersuchungen	179
Tabelle 4-70: Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT, die bei mehr als 10 % der Patientenpopulation auftraten Tabelle – weitere Untersuchungen.....	180
Tabelle 4-71: Ergebnisse für LDL-C-Änderung aus Subgruppenanalyse – Patienten mit oder ohne LDL-Apherese-Behandlung (Plasmapherese ausgenommen).....	183
Tabelle 4-72: Ergebnisse zur Interaktion der Behandlung mit LDL-Apherese (Plasmapherese ausgenommen) hinsichtlich des Endpunkts LDL-C-Änderung von Baseline (MMRM-Analyse).....	185
Tabelle 4-73: Ergebnisse für LDL-C-Änderung aus Subgruppenanalyse – Patienten mit oder ohne Apherese-Behandlung (einschl. Plasmapherese)	185
Tabelle 4-74: Ergebnisse für LDL-C-Änderung aus Subgruppenanalyse – Patienten mit oder ohne Änderung der lipidsenkenden Begleittherapie	188
Tabelle 4-75: Ergebnisse zur Interaktion der Änderung der Begleittherapie hinsichtlich des Endpunkts LDL-C-Änderung von Baseline (MMRM-Analyse)	189
Tabelle 4-76: Ergebnisse für LDL-C-Änderung aus Subgruppenanalyse – Maximal tolerierte Dosis bis Woche 26	190
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung auftraten aus Subgruppenanalyse – Maximal tolerierte Dosis bis Woche 26	192
Tabelle 4-78: Ergebnisse für LDL-C-Änderung aus Subgruppenanalyse – Patienten mit oder ohne Reduktion der Lomitapid-Dosis nach Woche 26	193

Tabelle 4-79: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaß des Zusatznutzens von Lomitapid	211
Tabelle 4-80: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	219
Tabelle 4-81: Suchstrategie für RCT in MEDLINE	235
Tabelle 4-82: Suchstrategie für RCT in EMBASE	236
Tabelle 4-83: Suchstrategie für RCT in den Cochrane Libraries.....	237
Tabelle 4-84: Suchstrategie für weitere Untersuchungen in MEDLINE (Lomitapid).....	238
Tabelle 4-85: Suchstrategie für weitere Untersuchungen in EMBASE (Lomitapid).....	238
Tabelle 4-86: Suchstrategie für weitere Untersuchungen in den Cochrane Libraries (Lomitapid).....	239
Tabelle 4-87: Suchstrategie für weitere Untersuchungen bei MEDLINE (LDL-Apherese) .	239
Tabelle 4-88: Suchstrategie für weitere Untersuchungen in EMBASE (LDL-Apherese)	241
Tabelle 4-89: Suchstrategie für weitere Untersuchungen in den Cochrane Libraries (LDL-Apherese)	242
Tabelle 4-90: Suche nach RCT im EU Clinical Trials Register	244
Tabelle 4-91: Suche nach RCT bei Clinicaltrials.gov	245
Tabelle 4-92: Suche nach RCT bei der ICTRP	245
Tabelle 4-93: Suche nach RCT bei PharmNet.Bund.....	245
Tabelle 4-94: Suche nach weitere Untersuchungen im EU Clinical Trials Register (Lomitapid).....	246
Tabelle 4-95: Suche nach weitere Untersuchungen bei Clinicaltrials.gov (Lomitapid)	247
Tabelle 4-96: Suche nach weitere Untersuchungen bei der ICTRP (Lomitapid)	248
Tabelle 4-97: Suche nach weitere Untersuchungen bei PharmNet.Bund (Lomitapid)	248
Tabelle 4-98: Suche nach weitere Untersuchungen im EU Clinical Trials Register (LDL-Apherese)	249
Tabelle 4-99: Suche nach weitere Untersuchungen bei Clinicaltrials.gov (LDL-Apherese).	249
Tabelle 4-100: Suche nach weitere Untersuchungen bei der ICTRP (LDL-Apherese).....	249
Tabelle 4-101: Suche nach weitere Untersuchungen bei PharmNet.Bund (LDL-Apherese)	250
Tabelle 4-102: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Publikationen aus der bibliographischen Literaturrecherche zur Evidenz von „LDL-Apherese“	252
Tabelle 4-103: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	258
Tabelle 4-104: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	260
Tabelle 4-105: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie LDL-Apherese	262

Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AEGR-733-005/UP1002.....	266
Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AEGR-733-012.....	283
Tabelle 4-108 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie von Bosch et al.	290
Tabelle 4-109 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie von Di Minno et al.....	295
Tabelle 4-110 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Gordon et al. 1992	299
Tabelle 4-111 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Gordon et al. 1998	305
Die Gründe für den Ausschluss der Studie sind im Item 13b des CONSORT-Statements beschrieben. Die Zuordnung der Studienabbrecher zu den Behandlungsgruppen wurde auf Basis der Ergebnisdarstellung in der Publikation vorgenommen, da diese nicht explizit berichtet wird. Tabelle 4-112 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie	
Greaesdal et al.	309
Tabelle 4-113 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie von Koga et al.....	314
Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AEGR-733-025 (LOWER).....	318
Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AEGR-733-024.....	328
Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AEGR-733-029.....	336
Tabelle 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AEGR-733-005/UP1002	345
Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AEGR-733-012	351
Tabelle 4-119 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Bosch et al., 2006	356
Tabelle 4-120 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Di Minno et al., 1990.....	360
Tabelle 4-121 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Gordon et al., 1992	364
Tabelle 4-122 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Gordon et al., 1998	369
Tabelle 4-123 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Graesdal et al., 2012	374
Tabelle 4-124 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Koga et al., 1999.....	379
Tabelle 4-125 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AEGR-733-025	383
Tabelle 4-126 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AEGR-733-024	388
Tabelle 4-127 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AEGR-733-029	392

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Vorliegende Evidenz für das zu bewertende Arzneimittel im Anwendungsgebiet HoFH.	17
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Abbildung 4-4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	64
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für weitere Untersuchungen	77
Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für weitere Untersuchungen	79
Abbildung 4-7: : Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit der Intervention LDL-Apherese für weitere Untersuchungen.....	82
Abbildung 4-8: Studiendesign der Phase 3-Studie AEGR-733-005/UP1002.....	100
Abbildung 4-9: Vorliegende Evidenz für das zu bewertende Arzneimittel im Anwendungsgebiet HoFH.	102
Abbildung 4-10: Mittlere prozentuale Änderung im LDL-C-Wert ($\pm$ 95 % Konfidenzintervall) während der Studie AEGR-733-005 (Woche 0 – 78) und deren Extension AEGR-733-012 (Woche 78 –126).	121
Abbildung 4-11: Mittlere prozentuale Änderung im LDL-C-Wert ($\pm$ 1 SD) während der Studie AEGR-733-005 (Woche 0 – 78) und deren Extension AEGR-733-012 (ab Woche 78).....	125
Abbildung 4-12: Unerwünschte Ereignisse nach Intensität während der Studie AEGR-733-005/UP1002 (Einstufung der Intensität durch den Prüfarzt).	158
Abbildung 4-13: Mittlere ALT- und AST-Werte sowie prozentualer Anteil des Leberfetts über die Zeit der Studie (Safety-Population, n = 29)	163
Abbildung 4-14: Prozentuale Änderung in LDL-C aus Subgruppenanalyse mit und ohne Apherese-Behandlung während der Wirksamkeitsphase (ITT)	187
Abbildung 4-15: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	194
Abbildung 4-16: Vorliegende Evidenz für das zu bewertende Arzneimittel im Anwendungsgebiet HoFH.	201
Abbildung 4-17: Flussdiagramm des Patientenflusses der Studie AEGR-733-005/UP1002	282
Abbildung 4-18: Flussdiagramm des Patientenflusses der Extensionsstudie AEGR-733-012	289
Abbildung 4-19: Flussdiagramm des Patientenflusses von Bosch et al.	294
Abbildung 4-20: Flussdiagramm des Patientenflusses von Di Minno et al.	298

Abbildung 4-21: Flussdiagramm des Patientenflusses von Gordon et al. 1992.....	304
Abbildung 4-22: Flussdiagramm des Patientenflusses von Gordon et al. 1998.....	309
Abbildung 4-23: Flussdiagramm des Patientenflusses von Graesdal et al.....	313
Abbildung 4-24: Flussdiagramm des Patientenflusses von Koga et al.	317
Abbildung 4-25: Flussdiagramm des Patientenflusses der Extensionsstudie AEGR-733- 025 (LOWER)	327
Abbildung 4-26: Flussdiagramm des Patientenflusses der Extensionsstudie AEGR-733- 024.	335
Abbildung 4-27: Flussdiagramm des Patientenflusses der Extensionsstudie AEGR-733- 029.	343

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AA	Arachidonsäure
ALA	Alphalinolensäure
ALT	Alaninaminotransferase
Apo B	Apolipoprotein B
ARH	Autosomal rezessive Hypercholesterinämie
AST	Aspartataminotransferase
AUC	Fläche unterhalb der Kurve (<i>Area Under the Curve</i>)
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CTCAE	<i>Common Toxicity Terminology Criteria for Adverse Events</i> des <i>National Cancer Institutes (NCI)</i>
Cyp	Cytochrom P450
DALI	Direkte Adsorption von Lipoproteinen (Polyacrylatadsorption)
DHA	Docosahexanoensäure
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DSA	Adsorption an Dextransulfat (LDL-Apherese-Methode)
EE	Ethinylestradiol
EG	Europäische Gemeinschaft
EPA	Eicosapentaensäure
GSRS	Gastrointestinal Symptom Rating Scale
HDL	High-Density-Lipoprotein
HDL-C	HDL-Cholesterin
HoFH	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie
INR	<i>International normalized ratio</i> (Blutgerinnungswert)
ITT	<i>Intention-To-Treat</i>
KI	Konfidenzintervall
LA	Linolensäure
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LDL-C	LDL-Cholesterin
LSM	<i>Least square mean</i>
LOCF	<i>Last-Observation-Carried-Forward</i>
LOWER	<i>Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry</i>

MACE	<i>Major adverse cardiovascular events</i>
MedRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
mLLT	maximal tolerierte lipidsenkende Therapie (medikamentös)
MMRM	<i>Mixed-Model Repeated-Measures</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MPT	Mikrosomals Triglyzerid-Transferprotein
MW	Mittelwert
n	Anzahl der Patienten/Personen (Stichprobengröße)
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
OR	Odds Ratio
PER	<i>Pregnancy Exposure Registry</i>
PT	Bevorzugte Bezeichnung (<i>Preferred Term</i>)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
SOC	Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE(s)	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE(s)	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
UESI(s)	Unerwünschte(s) Ereignis(se) besonderen Interesses
ULN(R)	Oberer Normalwert (<i>Upper Limit of Normal (Range)</i>)
VLDL	Very-Low-Density-Lipoprotein
WHO	<i>World Health Organization</i>

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Welchen Zusatznutzen hat der Wirkstoff Lomitapid (Lojuxta[®]) in der zugelassenen Formulierung und Dosierung angewandt begleitend zu diätischer und medikamentöser lipidsenkender Therapie sowie ggf. Apherese bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie homozygoter Ausprägung (HoFH) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „LDL-Apherese in Kombination mit maximal (individuell tolerierter) lipidsenkender Therapie (mLLT)“¹?

Die Fragestellung wird auf Basis der bestverfügbaren Evidenz und patientenrelevanter Endpunkte untersucht.

Datenquellen

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Lomitapid werden die Zulassungsstudien des pharmazeutischen Unternehmers (AEGR-733-005/UP1002 und AEGR-733-012) herangezogen. Es handelt sich dabei um eine einarmige, offene, Baseline-kontrollierte Studie und deren Extension. Die Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen durch die EMA belegt, dass derzeit keine weitere Evidenz verfügbar ist und somit die vorliegende Evidenz die bestverfügbare ist. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde mittels einer bibliographischen Literaturrecherche sowie einer Recherche in Studienregistern sichergestellt, wobei keine weiteren Studien identifiziert wurden, die zur Bewertung des Zusatznutzens von Lomitapid im Anwendungsgebiet HoFH herangezogen werden können.

Da es sich bei der Zulassungsstudie AEGR-733-005/UP1002 um eine Baseline-kontrollierte Studie handelt, wurde ergänzend zu einem Vorher-Nachher-Vergleich ein historischer Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie „LDL-Apherese“ durchgeführt. Hierfür relevante Studien mit mindestens dem gleichen Evidenzgrad wie die Zulassungsstudie des zu bewertenden Arzneimittels wurden mittels bibliographischer Literaturrecherche und einer Recherche in Studienregistern identifiziert.

Weiterhin wird die nach der Zulassung generierte Evidenz des Registers LOWER (AEGR-733-025) sowie zweier Phase 1-Medikamenteninteraktionsstudien (AEGR-733-029 und AEGR-733-024) dargestellt, um die Forderungen des G-BA im Rahmen der ersten Nutzenbewertung zu Lomitapid (Beschluss vom 5. Juni 2014) zu erfüllen.

¹ Es wird der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für maximal therapierte Patienten gefolgt. Nicht-maximal therapierte, erwachsene HoFH-Patienten sind in der klinischen Realität in Deutschland nicht existent, weshalb diese Population für die Nutzenbewertung nicht relevant ist. Lomitapid wird außerdem generell als Add-on-Therapie eingesetzt und ist daher in Deutschland nur anzuwenden, sofern maximal tolerierte lipidsenkende Therapie vorliegt und nicht ausreicht.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Selektion der Datenquellen wurden Ein-/Ausschlusskriterien bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Endpunkte, Studientyp sowie Publikationstyp formuliert.

Eingeschlossen wurden klinische Studien, die mindestens die Evidenzstufe der Baseline-kontrollierten, offenen Phase 3-Zulassungsstudie zu Lomitapid (AEGR-733-005/UP1002) erfüllten (Studientyp), sofern sie ganz oder teilweise im oben genannten Anwendungsgebiet durchgeführt wurden (Patientenpopulation), Lomitapid in den zugelassenen Dosierungen von 5, 10, 20, 40 und 60 mg verabreicht wurde (Intervention) und mindestens ein patienten-relevanter Endpunkt berichtet wurde (Endpunkte).

Ergänzend wurden klinische Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie „LDL-Apherese“ (Komparator) jeglicher Evidenz (Studientyp) eingeschlossen, die ganz oder teilweise im oben genannten Anwendungsgebiet durchgeführt wurden (Patientenpopulation) und mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt bzw. bezüglich der LDL-C-Änderung eine dauerhafte mittlere LDL-C-Änderung nach regelmäßiger LDL-Apherese-Anwendung berichten (Endpunkte).

Ausgeschlossen wurden Studien, welche mind. eines der oben genannten Einschlusskriterien nicht erfüllten, keine Volltextpublikation mit Primärdaten der Studie in englischer oder deutscher Sprache vorlagen (Sprache) oder es sich um eine Mehrfachpublikation ohne weitere Informationen handelte (Publikationstyp). Eine detaillierte Darstellung der Kriterien findet sich in Tabelle 4-1.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse wurden die Verzerrungsaspekte für jede der eingeschlossenen Studien sowohl auf Endpunktebene als auch auf Studienebene einzeln beschrieben und bewertet. Eine zusammenfassende Bewertung kann nur im Fall des Vorliegens einer RCT vorgenommen werden. Da keine RCTs vorlagen, wurde das Verzerrungspotential nicht bewertet, es wurde aber generell von einem hohen Verzerrungspotential der Studien ausgegangen. Letzterer Umstand wurde bei objektiv erhobenen Endpunkten auf Endpunktebene abweichend diskutiert.

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen wurde anhand der Baseline-kontrollierten, offenen Phase 3-Studie AEGR-733-005/UP1002 und deren Extension AEGR-733-012 nachgewiesen, wobei erstere die Basis für die Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen durch die EMA darstellt. Bis auf das schon von der EMA erwähnte Register LOWER (AEGR-733-025), ist keine weitere Evidenz verfügbar. Gemäß dieser speziellen Zulassung ist es nachweislich auch nicht möglich, bessere Evidenz sinnvollerweise zu generieren. Daher wurde diese einarmige, Baseline-kontrollierte Studie mittels unterschiedlicher Analysen ausgewertet, welche in Abbildung 4-1 gezeigt und im Folgenden beschrieben sind.

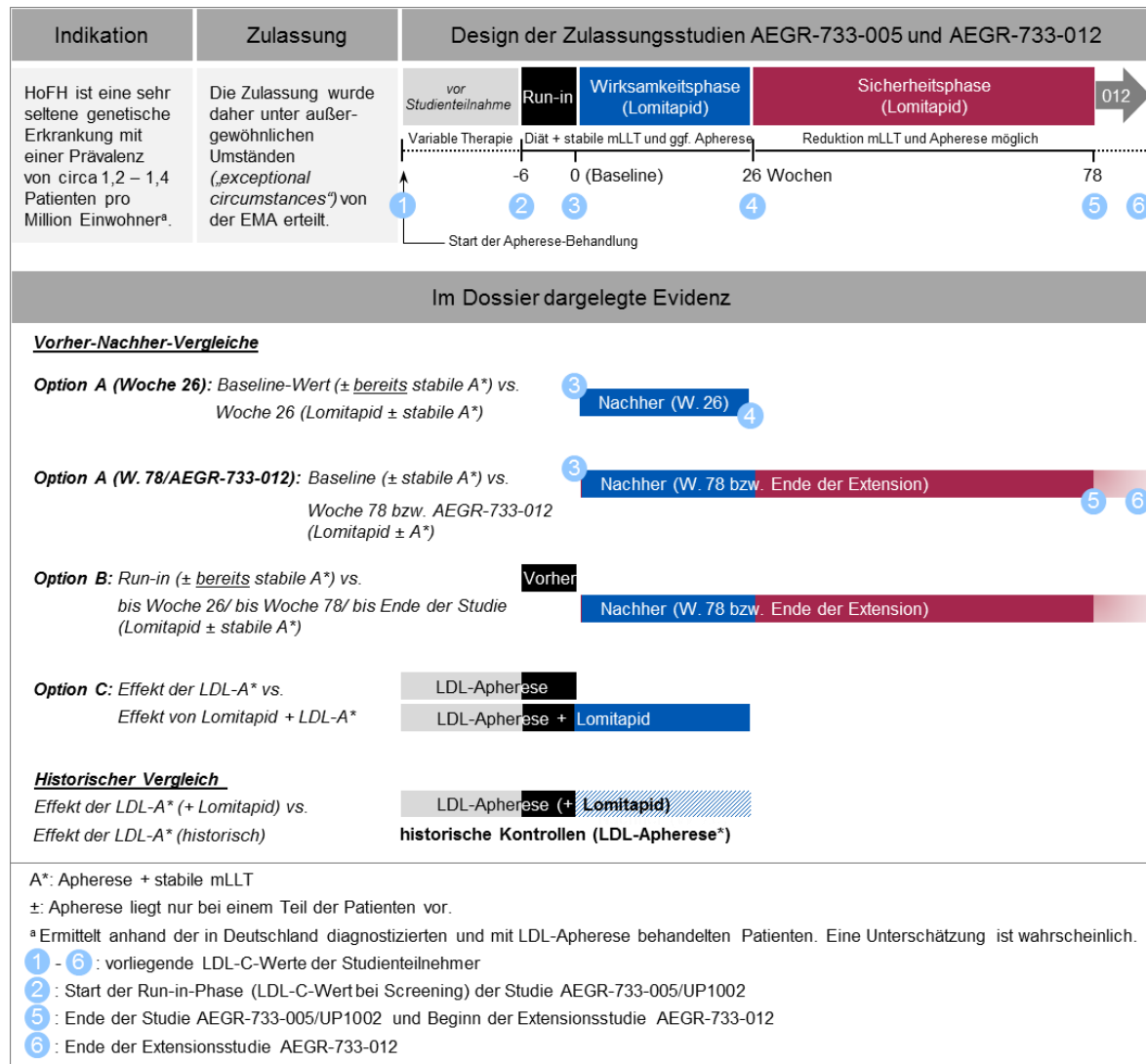


Abbildung 4-1: Vorliegende Evidenz für das zu bewertende Arzneimittel im Anwendungsgebiet HoFH.

Vorher-Nachher-Vergleich: Option A

Das Design der Studie AEGR-733-005/UP1002 (und deren Extension AEGR-733-012) lässt drei Optionen der Auswertung im Rahmen eines Vorher-Nachher-Vergleichs zu (Tabelle 4-1), die im Dossier dargestellt werden. So wurde zum einen der LDL-C-Wert zu Baseline (③) mit dem LDL-C-Wert am Ende der Wirksamkeitsphase von AEGR-733-005/UP1002 (④) verglichen. Hierbei ergibt sich eine LDL-C-Reduktion, welche eindeutig auf die Behandlung mit Lomitapid zurückzuführen ist, da die Begleittherapie (Diät, mLLT und ggf. Apherese) seit Studienbeginn (②) stabil gehalten wurde.

Entsprechend wurde nach gleichem Vorgehen der Baseline-Wert (③) jeweils mit dem LDL-C-Wert am Ende der Sicherheitsphase (⑤) und dem am Ende der Extensionsstudie AEGR-733-012 (⑥) verglichen. Erneut ist die LDL-C-Reduktion auf die Behandlung von Lomitapid zurückzuführen, da die Begleittherapie ab Woche 26 nur ggf. reduziert wurde, nicht aber

erhöht (es lag bereits maximal tolerierte Begleittherapie vor). Somit kann der Einfluss einer gesteigerten Begleittherapie ausgeschlossen werden.

Vorher-Nachher-Vergleich: Option B

Weiterhin kann die LDL-C-Reduktion der Run-in-Phase (Abbildung 4-1, ②→③ „Vorher“) unter stabiler Therapie (Diät, mLLT und ggf. Apherese) mit der LDL-C-Reduktion der Wirksamkeitsphase (③→④ „Nachher“) verglichen werden.

Hierbei ist zu beachten, dass die Begleittherapie aus Diät, mLLT und ggf. Apherese schon vor Beginn der Studie vorlag. Die bereits vorhandene individuelle medikamentöse Therapie und das jeweilige Apherese-Intervall wurden nach Einschluss in die Studie lediglich leicht optimiert und ab Beginn der Run-in-Phase (②) bis zum Ende der Wirksamkeitsphase (③) stabil beibehalten. Lediglich die sehr fettarme Diät lag vor Beginn der Studie in dieser Form noch nicht vor. Also wird während der Run-in-Phase der lipidsenkende Effekt der Diät und der Stabilisierung der mLLT und ggf. Apherese bestimmt.

Anschließend (ab ③) wurde Lomitapid als Add-on-Therapie hinzugefügt. Letztlich wird also mit Option B der Effekt von „Lomitapid mit Begleittherapie“ versus „nur Begleittherapie“ ermittelt. Um die zweckmäßige Vergleichstherapie hierbei genau abzubilden, wurde diese Auswertung sowohl mit der Gesamtpopulation als auch mit der Subgruppe „Patienten, die mit LDL-Apherese behandelt wurden“ durchgeführt.

Vorher-Nachher-Vergleich: Option C

Zusätzlich zu der a priori geplanten Auswertung der Studie AEGR-733-005/UP1002 wurden post-hoc die Ursprungs-LDL-C-Werte von acht der zehn der Patienten ermittelt, welche mit LDL-Apherese behandelt wurden (Abbildung 4-1, ①). Diese Werte bilden deren LDL-C-Werte vor Beginn der LDL-Apherese ab (ungeachtet der möglicherweise bereits vorliegenden mLLT).

Somit wird mit diesem Vergleich der LDL-C-Reduktion von Prä-Apherese (①) bis Baseline (③; LDL-Apherese, ggf. mit mLLT) mit der LDL-C-Senkung bis Woche 26 (④; Ende der Wirksamkeitsphase) der Effekt der LDL-Apherese versus der Effekt von Lomitapid ergänzend zu LDL-Apherese abgebildet. Hieraus ergibt sich mittels dieser weiteren Auswertungsstrategie erneut der additive Effekt von Lomitapid, der schon bei Option A und B ermittelt wurde.

Historischer Vergleich

Eine weitere Möglichkeit der Auswertung der Studie AEGR-733-005/UP1002 ist in Form eines historischen Vergleichs. Allerdings kann hiermit der Effekt von Lomitapid im Vergleich zum Effekt der LDL-Apherese nur insofern abgebildet werden, dass Lomitapid als Add-on-Therapie zusätzlich zu LDL-Apherese eine dramatische Reduktion des LDL-C-Werts bewirkt und nicht direkt neben den Effekt der LDL-Apherese gestellt werden kann. Die LDL-C-Reduktion durch Lomitapid-Behandlung muss also additiv zum Effekt der LDL-Apherese betrachtet werden.

Da dies mit den vorliegenden historischen Kontrollen nicht möglich ist, werden die Ergebnisse der historischen Kontrollen lediglich zur Unterstützung der Vorher-Nachher-Vergleiche herangezogen. So wird mittels der historischen Kontrollen die mittlere Wirksamkeit der LDL-Apherese-Behandlung bestimmt und diese mit der Wirksamkeit der LDL-Apherese der Studie AEGR-733-005/UP1002 verglichen (①→③). Anhand dieses Vergleichs kann sichergestellt werden, dass die Ergebnisse des Vorher-Nachher-Vergleichs (Option B) trotz der post-hoc ermittelten Prä-Apherese-LDL-C-Werte plausibel sind.

Darüber hinaus wird die nach der Zulassung generierte Evidenz des Registers LOWER für den Endpunkt „Änderung des LDL-C-Wertes“ sowie „Unerwünschte Ereignisse“ und zweier Phase 1-Medikamenteninteraktionsstudien (AEGR-733-024 und AEGR-733-029) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ dargestellt. Dies wurde im Rahmen der ersten Nutzenbewertung zu Lomitapid vom Juni 2014 vom G-BA in den Tragenden Gründen für die erneute Nutzenbewertung gefordert.

In Anhang 4-F bzw. in Abschnitt 4.3.2.3.2.2 (Verzerrungspotential auf Studienebene) und Abschnitt 4.3.2.3.3 (Verzerrungspotential auf Endpunktebene) ist die Beurteilung des Verzerrungspotentials aller Studien detailliert dargestellt. Obwohl keine RCTs vorlagen, wurde bestmöglich versucht, ein die potentiellen Verzerrungsaspekte zu beleuchten.

Die Ergebnisse der verschiedenen Vergleiche bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit von Lomitapid wurden in Abschnitt 4.3.2.3.3 für jeden patientenrelevanten Endpunkt tabellarisch gegenübergestellt, analysiert und zusammenfassend beschrieben. Die Durchführung von Meta-Analysen war nicht möglich. Abschließend wurde eine Zusammenfassung und Bewertung der vorliegenden Ergebnisse unter Berücksichtigung der Validität der herangezogenen Endpunkte, der Studienqualität sowie der Evidenzstufe vorgenommen. Anhand dessen wurde der Zusatznutzen sowie dessen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit bestimmt und beschrieben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Es wurden die Endpunkte Morbidität und Sicherheit dargestellt; Mortalität und Lebensqualität wurden in den zu Verfügung stehenden Studien nicht als Endpunkte erhoben.

Morbidität

Die Ergebnisse der durchgeführten Vorher-Nachher-Vergleiche der Baseline-kontrollierten Studie AEGR-733-005 (bzw. AEGR-733-012) haben eine **dramatische, klinisch relevante Reduktion des LDL-C-Werts** bei der Behandlung mit Lomitapid in Kombination mit maximal lipidsenkender Therapie (mLLT und ggf. Apherese) im Vergleich zur Behandlung mit mLLT (und ggf. Apherese) gezeigt.

Vorher-Nachher-Vergleiche: LDL-C-Änderung

Die dosisabhängige Wirksamkeit von Lomitapid führte **von Baseline bis Woche 26** zu einer Senkung des LDL-C-Wertes um 39,6 % (ITT-Population; 95 % KI [-51,77; -27,41]; $p < 0,0001$) bzw. 50,2 % (Completers-Population; 95 % KI [-61,7; -38,8], $p < 0,001$) (Abbildung

4-1, Option A). Die Reduktion des LDL-C-Wertes im Vergleich zur Baseline war außerdem, trotz der Möglichkeit der Reduktion der lipidsenkenden Begleittherapie ab Woche 26, zu jedem Zeitpunkt **bis zum Ende der Extensionsstudie** AEGR-733-012 statistisch signifikant mit einem Niveau von $p < 0,001$ (*Woche 78 Completers*: LDL-C -38,4 %; 95 % KI [-52,32; -24,4]; *Woche 126, Completers*: LDL-C -45,5 %, 95 % KI [-61,6; -29,4]). Zwischen der Behandlung in Run-in- und der Wirksamkeitsphase lag außerdem eine **Behandlungsdifferenz** von 30,5 % (95 % KI [-51,39; -9,70], $p=0,0056$) zu Gunsten von Lomitapid vor (Abbildung 4-1, Option B).

Betrachtet man nur die **Subgruppe „Patienten, die während der Studie mit LDL-Apherese behandelt wurden“**, zeigte sich von **Baseline zu Woche 26** eine LDL-C-Änderung um -41,9 % (ITT; 95 % KI [-64,34; -19,48]; $p=0,0022$) (Abbildung 4-1, Option A), wobei kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch LDL-Apherese vorliegt. Hierbei ist zu beachten, dass der mittlere LDL-C-Wert der 10 Patienten, die mit Apherese behandelt wurden, zu Baseline bei 332,9 mg/dL (SD 114,12) lag, wohingegen der Wert der 11 Patienten, die keine Apherese erhielten, 355,2 mg/dL (SD 125,30) betrug. Dieser geringe Unterschied zwischen den Baseline-Werten der Gruppen verdeutlicht, dass HoFH-Patienten, die bereits einschließlich der LDL-Apherese (in einer individuellen Frequenz von meist alle sieben bis 14 Tage) maximal lipidsenkend behandelt wurden, empfohlene LDL-C-Zielwerte von ≤ 100 mg/dL nicht annähernd erreichten.

Die **Responder-Analyse** der Gesamtpopulation hat hingegen gezeigt, dass 22 (75,9 %) der 29 Patienten während der 26-wöchigen Wirksamkeitsphase von AEGR-733-005/UP1002 unter Lomitapid-Behandlung mindestens eine LDL-C-Reduktion von 25 % erreichten. Im Gegensatz dazu wurden entsprechende LDL-C-Werte bei sieben Patienten (24,1 %) in der Run-in-Phase (ohne Lomitapid-Behandlung) erreicht (OR 8,5; 95 % KI [1,96; 36,79]; $p=0,0006$) (Abbildung 4-1, Option B). Den international anerkannten Zielwert von 100 mg/dL erreichten unter Lomitapid-Behandlung 15 Patienten (51,7 %) innerhalb der Wirksamkeitsphase, wohingegen diesen kein einziger Patient in der Run-in-Phase aufwies ($p=0,0001$).

In der Gesamtschau kann aus den Vorher-Nachher-Vergleichen der Studien AEGR-733-005/UP1002 und AEGR-733-012 somit ein **statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Lomitapid** (begleitend zu mLLT und ggf. LDL-Apherese) abgeleitet werden.

Historischer Vergleich: LDL-C-Änderung

Im Vergleich der 26-wöchigen Behandlung mit Lomitapid (begleitend zu mLLT und ggf. LDL-Apherese) in der Wirksamkeitsphase der Studie AEGR-733-005/UP1002 mit den historischen Kontrollen der zweckmäßigen Vergleichstherapie LDL-Apherese (begleitend zu mLLT) zeigt sich eine klinische Äquivalenz zwischen den beiden Therapien. Denn mit regelmäßiger LDL-Apherese zeigen die identifizierten Studien (Di Minno et al., Gordon et al. (1992), Koga et al.) über einen längeren Zeitraum, ebenso wie Lomitapid, eine mittlere LDL-C-Reduktion um ungefähr 43,3 %.

Allerdings muss dabei berücksichtigt werden, dass die Patienten der Studie AEGR-733-005/UP1002 zum Teil bereits mit Apherese behandelt wurden (10 Patienten, 34 %) und dennoch stark erhöhte LDL-C-Werte zeigten. Lomitapid führte also ergänzend zur Behandlung mit LDL-Apherese innerhalb von 26 Wochen zu einer **dramatischen Reduktion des LDL-C-Werts** (ITT-Population: LDL-C -39,6; 95 % KI [-51,77; -27,41]; $p < 0,0001$ bzw. Subgruppe (n=10): LDL-C -41,9 %; 95 % KI [-64,34; -19,48]; $p = 0,0022$), wenn konventionelle Therapien bereits ausgeschöpft sind. Es ist daher nicht der direkte Vergleich der Lipidsenkung von LDL-Apherese mit der Lipidsenkung von Lomitapid korrekt, sondern es muss die additive Wirkung von Lomitapid betrachtet werden, welche hochsignifikant ist.

Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse der historischen Kontrollen die **Plausibilität des Effektes der LDL-Apherese** in der Studie AEGR-733-005/UP1002 auf. So wurde bei den Patienten der lipidsenkende Effekt der LDL-Apherese (LDL-C-Wert vor der ersten LDL-Apherese bei n=8 Patienten, post-hoc bestimmt, Abbildung 4-1, Option C) bis zum Beginn der Studie ermittelt. Dieser betrug -41,6 % und ist somit vergleichbar mit der Wirksamkeit der LDL-Apherese in den historischen Kontrollen (etwa 43,3 % LDL-C-Reduktion). Lomitapid bewirkte hingegen eine additive Senkung des LDL-C-Werts um weitere 48,8 % (n=8) bis zum Ende der Wirksamkeitsphase.

Weitere Studien: LDL-C-Änderung

Darüber hinaus bestätigen die Ergebnisse des Registers LOWER die Wirksamkeit von Lomitapid im Anwendungsgebiet HoFH. So erreichten je nach Zeitpunkt der Messung 31,6 % (6 von 19 Patienten, Monat 18) bis 48 % der Patienten (12 von 25 Patienten, Monat 12) eine 50-prozentige LDL-C-Reduktion sowie 36,8 % (7 von 19 Patienten, Monat 18) bis 75 % (3 von 4 Patienten, Monat 24) den empfohlenen LDL-C-Wert von unter 100 mg/dL.

Vorher-Nachher-Vergleich: Reduktion der Apherese-Frequenz

Apherese stellt eine invasive Behandlungsmethode dar, die für die Patienten aufwendig und belastend ist. Daher ist eine Reduktion der Apherese-Frequenz bei gleicher LDL-C-Reduktion äußerst patientenrelevant (s. Ausführungen in Abschnitt 4.2.5). Insgesamt sechs der 29 Patienten der Studie AEGR-733-005 (20,7 %) haben in der Sicherheitsphase ihre jeweilige Frequenz der Apherese-Behandlung verringert. So reduzierten drei Patienten ihre Frequenz und drei Patienten verzichteten sogar vollständig auf die Apherese-Behandlung. Die mittlere LDL-C-Wert-Reduktion mittels Lomitapid-Behandlung blieb trotzdem im Mittel stabil.

Eine Interpretation aller Ergebnisse zur Morbidität bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens ist in Abschnitt 4.4 dargestellt.

Sicherheit

Die Nebenwirkungen wurden lediglich deskriptiv berichtet und keine Vergleiche durchgeführt.

Vorher-Nachher-Vergleiche: Unerwünschte Ereignisse

Es traten in der Wirksamkeitsphase von AEGR-733-005/UP1002 bei 27 Patienten (93,1 %) und in der Extensionsstudie bei 17 Patienten (89,5 %) unerwünschte Ereignisse auf. Die unter Behandlung mit Lomitapid aufgetretenen unerwünschten Ereignisse wurden dabei mehrheitlich als mild eingestuft. Lomitapid führt auf Grund seines Wirkmechanismus insbesondere zu gastrointestinalen und Leber-assoziierten Nebenwirkungen.

Alle **schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse** der Studie AEGR-733-005/UP1002 traten in der Wirksamkeitsphase auf und wurden als nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft (3 Patienten; 10,3 %). Diese beinhalteten einen Patienten mit akutem koronarem Syndrom und Infektion der unteren Atemwege, eine Patientin mit Menorrhagie (mit Krankenhausaufenthalt wegen dann indizierter Hysterektomie) und einen Patienten mit Arteriosklerose. Insgesamt 4 Patienten (13,8 %) brachen die Studie während der Wirksamkeitsphase vorzeitig ab. Keiner der 23 Patienten, die in die Sicherheitsphase eintraten, berichtete ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis oder brach die Studie vorzeitig ab. Während der Extensionsstudie erfuhren hingegen sieben Patienten (36,8 %) insgesamt 17 SUEs. Bei drei dieser Patienten wurden die SUEs als mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft (Blutgerinnungsstörung (INR) und subdurales Hämatom; Dehydrierung, Diarrhöe und Rhabdomyolyse sowie Hepatotoxizität). Alle Patienten, die in die Extensionsstudie übergingen, beendeten diese Studie auch planmäßig bis auf einen Todesfall, der als nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft wurde.

Dies verdeutlicht den temporären Charakter der Nebenwirkungen während der Lomitapid-Therapie. So war die Häufigkeit aller **gastrointestinalen Nebenwirkungen** in der Sicherheitsphase von AEGR-733-005/UP1002 geringer (73,9 %) als in der Wirksamkeitsphase (93 %), obwohl die Patienten ab Woche 26 ihre individuelle maximale Lomitapid-Dosis erhielten. Sowohl die gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse als auch die **Erhöhungen des Leberfettgehalts** waren nach vorübergehender Dosis-Reduktion und einer fettarmen Diät rückläufig. Der prozentuale Anteil an Leberfett stieg bei der Mehrheit der Patienten nicht über 10 % und sank innerhalb von vier bis sechs Wochen nach Dosis-Reduktion wieder ab. Diese klinischen Daten deuten darauf hin, dass die Akkumulation des hepatischen Fetts nach Beenden der Lomitapid-Behandlung reversibel ist, aber histologische Langzeitfolgen einer Steatosis hepatis, insbesondere nach längerer Anwendung von Lomitapid, sind unbekannt. Der Anstieg von **Leber-Aminotransferasen** war nach Dosis-Reduktion ebenfalls reversibel und generell asymptomatisch.

Von den Ergebnissen der **Gastrointestinalen Symptom-Bewertungs-Skala (GSRS)** lässt sich ableiten, dass die gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse als gar nicht (Wert 0) bis gering (Wert 1) belastend von den Patienten eingeschätzt wurden. So gab es bis Woche 26 und Woche 78 von Baseline eine maximale Verschlechterung der Werte um lediglich 0,4 Punkte. Diese trat bei der Dimension Diarrhö-Syndrom bis Woche 26 (Wert 0,4; SD 1,53) und beim Verdauungsstörungen-Syndrom bis Woche 26 (Wert 0,4; SD 0,97) und Woche 78 (Wert 0,4; SD 1,05) auf. Die Veränderungen der anderen Dimensionen (Obstipations-, Abdominalschmerz- und Reflux-Syndrom) waren geringer. Der maximale mittlere absolute

Wert, der mittels der GSRS-Befragung überhaupt ermittelt wurde, lag bei 1,0 (SD 1,06) in der Dimension Verdauungsstörungen-Syndrom an Woche 78.

Die Ergebnisse der Extensionsstudie AEGR-733-012 bestätigen das Profil der Nebenwirkungen von Lomitapid.

Historischer Vergleich: Unerwünschte Ereignisse

Die **historischen Kontrollen zur LDL-Apherese** haben nur wenige unerwünschte Ereignisse berichtet und dabei vorwiegend Hypotonie und Schwindel. Der Vergleich mit der Anwendung mit Lomitapid ist generell schwierig, da Lomitapid auch in Kombination mit LDL-Apherese angewandt wird und die Beobachtungszeiträume der verschiedenen Studien nicht einheitlich waren.

Weitere Studien: Unerwünschte Ereignisse

Die **weiteren Studien**, die beiden Phase 1-Studien **AEGR-733-024, AEGR-733-029 und LOWER** bestätigen die Ergebnisse von AEGR-733-005/UP1002 bezüglich der unerwünschten Ereignisse. Es traten ebenfalls mehrheitlich gastrointestinale Nebenwirkungen auf, die nicht über die Zeit akkumulierten. Die unerwünschten Ereignisse wurden überwiegend als mild bis moderat eingeschätzt. Keiner der Patienten der Phase 1-Studien berichtete schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und kein Patient dieser beiden Studien brach die jeweilige Studie wegen unerwünschter Ereignisse vorzeitig ab. Während LOWER trat ein Todesfall auf, der auf ein kardiovaskuläres Ereignis zurückzuführen war.

In der **Gesamtschau der Daten zur Sicherheit** kann ein Vergleich zur Run-in-Phase oder LDL-Apherese (historische Kontrollen) nur sehr eingeschränkt möglich, da der Endpunkt generell als verzerrt angesehen werden muss und die Beobachtungszeiträume stark voneinander abwichen. Zusammenfassend kann man sagen, dass kaum schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei der Behandlung mit Lomitapid beobachtet wurden und sich die Ereignisrate der unerwünschten Ereignisse über die Zeit verringerte.

Eine detaillierte Interpretation der Ergebnisse zur Sicherheit bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens ist in Abschnitt 4.4 dargestellt.

Subgruppenanalysen

Der Behandlungseffekt von Lomitapid konnte über alle analysierten Subgruppen hinweg beobachtet werden, es gibt keinen Hinweis auf Effektmodifikationen. Besonders hervorzuheben ist, dass die Wirkung von Lomitapid unabhängig von einer erfolgten **Apherese-Behandlung** ist. Die Senkung des LDL-C-Wertes war bei den Patienten, die Apherese einschließlich Plasmapherese erhielten an Woche 26 (n=18; -34,6 %; 95 % KI [-51,7; -17,5]; p<0,001), nicht signifikant unterschiedlich von der Patientengruppe, die keine Apherese erhielt (n=11; -48,9 %; 95 % KI [-65,2; -32,7]; p<0,001) (Differenz: LSM 7,10; p=0,5448). Ähnliche Werte lagen bei den Subgruppen mit und ohne LDL-Apherese (ohne Plasmapherese) bis Woche 78 vor (mit LDL-Apherese n=10, LSM -34,0 vs. ohne LDL-Apherese n=11, LSM -53,1; LSM-Differenz 3,58, p=0,6827).

Ebenso gab es quantitativ betrachtet keinen Unterschied in der LDL-C-Reduktion zwischen den Patienten, die ihre **Begleitmedikation** während der Sicherheitsphase veränderten (-126,4 mg/dL bzw. -38,8 % an Woche 78) im Vergleich zu denen, welche ihre Begleitmedikation konstant beibehielten (-165,6 mg/dL bzw. -37,7 % an Woche 78) (Unterschied zwischen den Gruppen: LSM 7,25; $p=0,4065$). Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass nur diejenigen Patienten ihre Begleitmedikation anpassen durften, die bereits niedrige LDL-C-Werte erreichten.

Die Analyse der LDL-C-Änderung je maximal tolerierte Lomitapid-Dosis hat einen **Dosis-Wirksamkeits-Zusammenhang** aufgezeigt. Allerdings liegt auch bei einer Dosis von 5 mg ($n = 1$) eine dramatische LDL-Reduktion von 184 mg/dL (51 %) an Woche 26 (Ende der Wirksamkeitsphase) vor. Entsprechend hat die Auswertung der LDL-C-Reduktion bei den Patienten mit Reduktion der Lomitapid-Dosis während der Sicherheitsphase (157 mg/dL bzw. 33 % an Woche 78) versus der Patienten, die ihre Lomitapid-Dosis nicht gesenkt haben (134 mg/dL bzw. 43 % an Woche 78), keinen maßgeblichen Unterschied zwischen den Gruppen ergeben.

Die Betrachtung der Patienten mit **Lomitapid-Dosis-Reduktion** hat deutlich gezeigt, dass das Auftreten unerwünschter Ereignisse mittels Dosisanpassung handhabbar ist. So zeigt sich zwar in der Gesamtrate eine Tendenz zu einer erhöhten Rate an UEs mit Dosiserhöhung, aber es treten nicht mehr schwerwiegende UEs in den Gruppen mit hoher Lomitapid-Dosis auf. Hieraus lässt sich schließen, dass die individuelle Einstellung der Lomitapid-Dosis zu einer maximalen Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit führt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im vorliegenden Dossier wurden ausschließlich Unterlagen eingereicht, die nicht der Evidenzstufe Ib (RCT) der Klassifizierung von Unterlagen nach dem 5. Kapitel der Verfahrensordnung (§ 11, Abs. 3) entsprechen; die Begründung hierfür liegt vorwiegend in der Seltenheit der Erkrankung HoFH und ist in Abschnitt 4.5.2 detailliert dargelegt. So handelt es sich bei der Indikation HoFH um eine sehr seltene Erkrankung und das zu bewertende Arzneimittel Lomitapid wurde unter „exceptional circumstances“ von der EMA zugelassen. Damit kann nachweislich keine weitere Evidenz als die der Zulassungsstudie vorliegen und auch zukünftig keine wesentlich bessere Evidenz generiert werden. Die vorgelegten Vergleiche zur Studie AEGR-733-005/UP1002 bzw. AEGR-733-012 wurden oben bereits dargelegt und sind ebenfalls in Abschnitt 4.4.1 beschrieben. Ergänzend wurden außerdem die Ergebnisse des Registers LOWER und der Phase 1-Studien AEGR-733-024 und AEGR-733-029 zur Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen.

Anhand der vorliegenden Evidenz wird der Zusatznutzen der Lomitapid-Behandlung bei HoFH-Patienten, ergänzend zu maximal tolerierter lipidsenkender Therapie, bestimmt. HoFH-Patienten, deren lipidsenkende Therapie nicht ausgeschöpft ist, sind, wie bereits erläutert (s. Modul 3, Abschnitt 3.1.2), für den deutschen Versorgungsalltag nicht relevant. In Deutschland sind alle erwachsenen HoFH-Patienten je nach individueller Toleranz bereits

maximal lipidsenkend therapiert – eine Abweichung hiervon muss als Behandlungsfehler seitens des Arztes gewertet werden. Patienten, die aus persönlichen Gründen eine Therapie verweigern, sind ebenfalls maximal toleriert behandelt (s. Modul 3, Abschnitt 3.1.2). Generell geht Aegerion davon aus, dass Lomitapid ebenso effektiv bei nicht maximal lipidsenkend therapierten Patienten wirkt, doch hierfür liegt keine Evidenz vor, da in der Studie AEGR-733-005/UP1002 alle Patienten maximal toleriert behandelt wurden. Daher kann formal betrachtet für die – in Deutschland nicht existierende – Patientengruppe, deren lipidsenkende Therapie nicht ausgeschöpft ist, kein Zusatznutzen festgestellt werden.

Interpretation der Ergebnisse zum Endpunkt LDL-C-Änderung

Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Lomitapid basiert auf der Baseline-kontrollierten Phase 3-Studie AEGR-733-005/UP1002 und deren Extension AEGR-733-012.

Kontinuierliche Daten

Es wurde ein Vorher-Nachher-Vergleich vorgenommen, der überwiegend dramatische Effekte gezeigt hat. Ein dramatischer Effekt liegt vor, wenn bei einem sehr großen Effekt das Signifikanzniveau von 1 % unterschritten wird, kein Einfluss von Störgrößen anzunehmen ist und eine Senkung des Risikos um mind. das 10-fache vorliegt. Diese Voraussetzungen treffen auf die Ergebnisse des Vorher-Nachher-Vergleichs hinsichtlich der LDL-C-Reduktion zu. So lagen zu Baseline stabile LDL-C-Werte unter der lipidsenkenden Behandlung (Diät, mLLT und ggf. Apherese) vor, welche auch anschließend während der Therapie mit Lomitapid beibehalten wurde. Der beobachtete Effekt ist also auf die Behandlung mit Lomitapid zurückzuführen. Da LDL-C außerdem ein sehr verlässlich und objektiv erhobener Endpunkt ist, ist das Verzerrungspotential hinsichtlich dieses Endpunkts trotz des Studiendesigns als gering einzuschätzen. Mit einer LDL-C-Reduktion von Baseline von 39,6 % (95 % KI [-51,77; -27,41]; $p < 0,0001$) in der Gesamtpopulation und von 41,9 % (95 % KI [-64,34; -19,48] $p = 0,0022$) in der Subgruppe Patienten, die mit LDL-Apherese ($n=10$) behandelt wurden, liegt somit ein deutlich dramatischer Effekt in der LDL-C-Senkung durch Lomitapid innerhalb von 26 Wochen vor, der nicht durch Zufall zu erklären ist. Hierbei ist auch die geringe Stichprobengröße zu beachten, denn es wird ein sehr großer Effekt mit sehr kleinem p-Wert trotz einer Patientenanzahl von nur 29 bzw. 10 Patienten erreicht.

Bezüglich der beiden Subgruppen „Patienten mit und ohne LDL-Apherese“ konnte keine Effektmodifikation ($p=0,6827$) nachgewiesen werden. Daher kann der Behandlungseffekt von Lomitapid in der LDL-Apherese-Gruppe auf die Gesamtpopulation übertragen werden. In dieser zeigt sich in dem Vorher-Nachher-Vergleich hinsichtlich der LDL-C-Reduktion eine Behandlungsdifferenz zwischen der Run-in-Phase (mLLT ggf. mit Apherese) und der Wirksamkeitsphase (Lomitapid) von 30,5 % (95 % KI [-51,39; -9,70]; $p = 0,0056$) zugunsten von Lomitapid. Dieser Effekt ist ebenfalls eindeutig als dramatisch einzuschätzen.

Responder-Analyse

Darüber hinaus wurden Responder-Analysen mit den Schwellenwerten „mind. 15 % Reduktion“, „mind. 25 % Reduktion“, „Reduktion < 100 mg/dL“ und Reduktion < 70 mg/dL“ bezüglich des LDL-C-Werts durchgeführt. Die Zielwerte 100 mg/dL und 70 mg/dL werden in

internationalen Leitlinien genannt und sind etabliert. So ist generell anerkannt, dass eine stärkere Senkung des LDL-C-Wertes vor dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen schützt und eine maximal verträgliche LDL-C-Reduktion wird empfohlen [1-3]. Da Patienten der Studie AEGR-733-005/UP1002 bereits maximal toleriert behandelt wurden, war dort keine weitere Reduktion des LDL-C möglich. Der Vergleich der Behandlung mit Lomitapid (Wirksamkeitsphase) mit der Run-in Phase hinsichtlich einer mindestens 25-prozentigen Reduktion des LDL-C hat ein Odds Ratio von 8,5 (95 % KI [1,96; 36,79]; $p = 0,0006$) ergeben. Dieses Ergebnis entspricht unter den Umständen, dass lediglich 29 Patienten vorlagen, das untere Konfidenzintervall weit über Null liegt und der p-Wert sehr klein ist, einem beträchtlichen Zusatznutzen.

Historischer Vergleich

Die Betrachtung historischer Kontrollen hat eine Schätzung der mittleren LDL-C-Reduktion durch LDL-Apherese von ungefähr 43,3 % ergeben. Dennoch ist diese Senkung durch LDL-Apherese nicht direkt mit der durch Lomitapid vergleichbar, da Lomitapid nicht stattdessen sondern als Ergänzung zu LDL-Apherese eingesetzt wird. Die durch Lomitapid ermittelte, dramatische Reduktion des LDL-C-Werts um ebenfalls 39,6 % (ITT; $p < 0,0001$) bzw. 41,9 % (Patienten mit LDL-Apherese; $p = 0,0022$) erfolgt somit additiv zu der Reduktion, die bereits durch eine LDL-Apherese-Behandlung erzielt wurde. Für einen entsprechenden Vergleich ist der historische Vergleich nicht geeignet und somit ist kein Zusatznutzen ableitbar.

Allerdings zeigt die Betrachtung der historischen Kontrollen, dass die Baseline-Werte und die LDL-C-Reduktion der Patienten in der Studie AEGR-733-005/UP1002 plausibel sind und der historische Vergleich unterstützt somit die Ergebnisse des Vorher-Nachher-Vergleichs. So wurden die LDL-C-Werte von acht von zehn LDL-Apherese-Patienten der Studie AEGR-733-005/UP1002 ermittelt, die vor Beginn der LDL-Apherese-Behandlung vorlagen. Ein Vergleich dieser Werte und derer zu Baseline zeigt eine LDL-C-Reduktion von 41,6 % durch LDL-Apherese-Therapie (begleitend zu mLLT und fettarmer Diät). Die Plausibilität dieser Werte wird somit durch die historischen Kontrollen bekräftigt und die additive Wirkung von Lomitapid in der LDL-C-Reduktion (um weitere 48,8 %, $n=8$) wird verdeutlicht.

Zusätzlich ist zu beachten, dass auf Grund des Wirkmechanismus der Technik die LDL-C-Werte direkt nach LDL-Apherese-Behandlung zunächst sehr stark gesenkt werden, woraufhin sie aber schnell wieder ansteigen und erst bei der nächsten Behandlung erneut reduziert werden. Dieser sogenannte Rebound-Effekt führt zu einer Wellenbewegung in der LDL-C-Konzentration über die Zeit (s. auch Modul 2). Lomitapid hingegen bewirkt bei regelmäßiger Einnahme eine stabile Senkung des LDL-C-Wertes und kann so auch den Rebound-Effekt bei gleichzeitiger LDL-Apherese-Behandlung ausgleichen.

Interpretation der Ergebnisse zum Endpunkt Reduktion der Apherese-Frequenz

Apherese ist eine belastende, invasive Methode mit einer ähnlichen mittleren Effizienz der LDL-C-Senkung wie Lomitapid, aber dem Nachteil des oben beschriebenen Rebound-Effekts. Von 13 Patienten, welche bei Eintritt der Sicherheitsphase von AEGR-733-005/UP1002 mit Apherese behandelt wurden, haben sechs Patienten so niedrige LDL-C-Werte

erreicht, dass sie bei stabil niedriger LDL-C-Konzentration die Apherese-Frequenz reduzierten (drei Patienten) oder die Behandlung sogar vollständig beendeten (drei Patienten). Dies ist ein relevanter Vorteil der Lomitapid-Behandlung, da die Patienten die Apherese-Behandlung in geringerer Frequenz besser und zuverlässiger tolerieren können oder bei gar nicht tolerierter Apherese trotzdem eine effektive Möglichkeit der LDL-C-Reduktion haben. Während der Run-in-Phase durfte auf Grund der Studienkriterien kein Patient seine Apherese-Frequenz verändern, daher ist hier kein Vorher-Nachher-Vergleich möglich. Deshalb kann auf Grund der fehlenden Kontrollgruppe der Zusatznutzen für Lomitapid in diesem Endpunkt nicht quantifiziert werden.

Interpretation zu den Unerwünschten Ereignissen

27 von 29 Patienten (93,1 %) der Studie AEGR-733-005/UP1002 berichteten während der Wirksamkeitsphase unerwünschte Ereignisse. In diesem Zeitraum wurde mit der geringsten Lomitapid-Dosis begonnen (5 mg) und diese nach und nach bis zur maximal verträglichen Dosis auftitriert. Auf Grund des Wirkmechanismus des Arzneimittels traten bei vielen der Patienten (27 Patienten, 93,1 %) gastrointestinale (GI) Nebenwirkungen in der Wirksamkeitsphase auf, deren Belastung für den Patienten anhand der Gastrointestinalen Symptom-Bewertungs-Skala (GSRS) abgeschätzt wurde. Es zeigten sich nur geringe Änderungen von Baseline zu Woche 26 und Woche 78; die gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse sind daher als gut behandelbar und wenig störend einzuschätzen. Außerdem trat eine Art Gewöhnungseffekt auf, denn die Ereignisrate war in der Sicherheitsphase geringer als in der Wirksamkeitsphase (Gesamtrate UEs in der Sicherheitsphase: 21 Patienten, 91,3 %; Rate GI UEs: 17 Patienten, 73,9 % %).

Schwerwiegende UEs traten nur in der Wirksamkeitsphase der Studie AEGR-733-005/UP1002 auf (3 Patienten, 10,3 %), diese wurden nicht als zusammenhängend mit der Therapie eingeschätzt, sondern sind weitestgehend auf die Morbidität der Erkrankung HoFH zurückzuführen. Sie betrafen einen Patienten mit akutem koronarem Syndrom und Infektion der unteren Atemwege, eine Patientin mit Menorrhagie (mit Krankenhausaufenthalt wegen dann indizierter Hysterektomie) und einen Patienten mit Arteriosklerose. Während der Extensionsstudie erfuhren hingegen sieben Patienten (36,8 %) insgesamt 17 SUEs. Bei drei dieser Patienten wurden die SUEs als mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft (Blutgerinnungsstörung (INR) und subdurales Hämatom; Dehydrierung, Diarrhöe und Rhabdomyolyse sowie Hepatotoxizität). Alle Patienten, die in die Extensionsstudie übergingen, beendeten diese Studie auch planmäßig bis auf einen Todesfall, der als nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft wurde.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, waren Kopfschmerzen, Gastroenteritis, Diarrhö und abdominale Schmerzen begleitet von Diarrhö und Übelkeit. Patienten, die in die Sicherheitsphase eintraten, beendeten diese auch planmäßig. Dies verdeutlicht ebenfalls den Gewöhnungseffekt der Medikation, deren Nebenwirkungen mittels fettarmer Diät und langsamer Auftitration der Dosis sehr gut handhabbar waren.

Darüber hinaus gab es Patienten, die einen Anstieg der Leberenzyme ALT und AST verzeichneten sowie einen Anstieg des prozentualen Fettgehalts der Leber. Diese Ereignisse sind klar auf den Wirkmechanismus von Lomitapid zurückzuführen. Die Leberveränderungen blieben aber asymptomatisch und verringerten sich bei Verringerung oder vollständigem Absetzen der Dosis.

Zusammenfassend liegen also kaum schwere Nebenwirkungen bei der Einnahme von Lomitapid vor, die unerwünschten Ereignisse akkumulieren nicht über die Zeit und mittels fettarmer Diät und langsamer Auftitrierung sind sie sehr gut kontrollierbar und daher für den Patienten in Anbetracht der hohen Wirksamkeit von Lomitapid unbedeutend. Daher ist kein Zusatznutzen hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse belegbar, aber auch kein Schaden. Das CHMP hat auf Basis der zur Zulassung eingereichten Daten zu Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit eine positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis festgestellt und daher die Zulassung unter „exceptional circumstances“ empfohlen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulation der Studie AEGR-733-005/UP1002 bzw. AEGR-733-012 entspricht mit mehrheitlich Kaukasiern weitestgehend der in Deutschland zu erwartenden Patientenpopulation für Lomitapid, da die Patienten in Deutschland ebenfalls maximal mit mLLT und Diät behandelt werden. Da in Deutschland LDL-Apherese sehr weit verbreitet angewendet wird, ist eine dramatische Reduktion des LDL-C-Wertes mittels Lomitapid begleitend zu LDL-Apherese bis hin zur Zielwerterreichung von 100 mg/dL für viele Patienten in ähnlicher Frequenz zu erwarten, wie in der Studie.

Abschließende Bewertung

In der Gesamtschau der Endpunkte LDL-C-Änderung, Reduktion der Apherese-Frequenz und unerwünschte Ereignisse wird für Lomitapid ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für HoFH-Patienten, bei denen eine individuell maximal ausgeschöpfte lipidsenkende Therapie vorliegt, abgeleitet. Die Ergebnisse zum Endpunkt LDL-C-Änderung sind als dramatisch einzustufen und entsprechen somit einem beträchtlichen Ausmaß des Zusatznutzens. Allerdings ist die Quantifizierung auf Grund der vorwiegend kontinuierlichen Endpunkte und der Baseline-kontrollierten Studie (Evidenzgrad III) nur eingeschränkt möglich. Dies trifft ebenso auf den Endpunkt Reduktion der Apherese-Frequenz zu. Unerwünschte Ereignisse traten vorwiegend während der Titrationsphase der Studie (Wirksamkeitsphase) auf und waren mittels langsamer Titrierung und fettarmer Diät gut kontrollierbar. Daher werden die Ergebnisse der Sicherheitsdaten unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und des Mangels einer Therapiealternative als insgesamt für die Patienten unbedeutend eingestuft und führen nicht zur Herabstufung des Zusatznutzens. Außerdem ist dieser Endpunkt generell höher verzerrt und daher bei der vorliegenden Evidenzlage nur qualitativ zu bewerten und nicht sinnvoll quantifizierbar. Die Ergebnisse der zusätzlichen Studien LOWER, AEGR-733-024 und AEGR-733-029 haben die Daten von AEGR-733-005/UP1002 und AEGR-733-012 bestätigt. Insgesamt liegt also ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen für Lomitapid im Anwendungsgebiet HoFH vor.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Mit der Zulassung von Lojuxta[®] (Lomitapid) vom 31. Juli 2013 ist der medizinische Nutzen des Arzneimittels bereits nachgewiesen (Wirksamkeit, Unbedenklichkeit, Qualität) [4]. Außerdem belegt die Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen, dass die zur Zulassung vorgelegte Evidenz die Bestverfügbare für dieses Medikament in der Indikation ist (EPAR, S. 60 [4, 5]). Die Darstellung des medizinischen Nutzens ist nach § 35a SGB V Teil des Bewertungsverfahrens und Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzens.

Die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V umfasst „insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, des Ausmaßes des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung“. Vor diesem Hintergrund lautet die konkrete Fragestellung, die im Rahmen dieses Dossiers untersucht werden soll:

Welchen Zusatznutzen hat der Wirkstoff Lomitapid (Lojuxta[®]) in der zugelassenen Formulierung und Dosierung angewandt begleitend zu diätischer und medikamentöser lipidsenkender Therapie sowie ggf. Apherese bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie homozygoter Ausprägung (HoFH) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „LDL-Apherese in Kombination mit maximal (individuell

tolerierter) lipidsenkender Therapie (mLLT)². Die Fragestellung wird auf Basis der bestverfügbaren Evidenz anhand patientenrelevanter Endpunkte untersucht.

Bestverfügbare Evidenz sind im Fall von Lomitapid offene, einarmige klinische Studien. Die Begründung findet sich in Abschnitt 4.2.2.

Patientenrelevante Endpunkte in dieser Indikation sind prinzipiell Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, kardiovaskuläre Morbidität (z. B. Angina pectoris, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Atherosklerose) sowie Nebenwirkungen. Darüber hinaus ist die Änderung des Serum-LDL-C-Wertes speziell für die Indikation HoFH als patientenrelevant zu betrachten. Nähere Ausführungen hierzu finden sich in Abschnitt 4.2.2.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

In Tabelle 4-1 sind die Einschlusskriterien und in Tabelle 4-2 die Ausschlusskriterien zur Selektion der im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifizierten Studien genannt. Es wurden keine Einschränkungen hinsichtlich der Studiendauer oder des Zeitpunkts der Veröffentlichung der Publikation gemacht, da auf Grund der sehr geringen Prävalenz der Erkrankung HoFH nur wenige relevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dieser Indikation zu erwarten waren.

² Es wird der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für maximal therapierte Patienten gefolgt. Nicht-maximal therapierte, erwachsene HoFH-Patienten sind in der klinischen Realität in Deutschland nicht existent, weshalb diese Population für die Nutzenbewertung nicht relevant ist. Lomitapid wird außerdem als Add-on-Therapie eingesetzt und ist daher in Deutschland nur anzuwenden, sofern maximal tolerierte lipidsenkende Therapie vorliegt und nicht ausreicht.

Tabelle 4-1: Kriterien zum Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Einschlusskriterien (E)	
E1 (Population)	> 1 erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit familiärer Hypercholesterinämie homozygoter Ausprägung
E2 (Intervention) ¹	Intervention: Lomitapid Hartkapsel in einer individuellen Dosierung von 5, 10, 20, 40 oder 60 mg, begleitend zu einer individuell tolerierten lipidsenkenden medikamentösen und diätischen Therapie sowie ggf. LDL-Apherese
E2 (zweckmäßige Vergleichstherapie) ¹	zVT: LDL-Apherese, ggf. mit begleitender individuell tolerierter maximaler lipidsenkender Medikation, reguläre Anwendung ($\geq 1x$), Prä-Apherese-Wert (Baseline) vorhanden.
E3 (Endpunkte) ²	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: Gesamtmortalität Kardiovaskuläre Mortalität Kardiovaskuläre Morbidität (Details s. Abschnitt 4.2.2) Änderung des LDL-C-Wertes ³ Reduktion der LDL-Apherese-Frequenz Lebensqualität Unerwünschte Ereignisse
E4 (Studientyp)	Klinische Studien, alle Studientypen bis zur besten gefundenen Evidenzstufe
E5 (Publikationstyp)	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister
E6 (Sprache)	Texte in deutscher oder englischer Sprache
¹⁾ Auf Grund des Vorliegens einer einarmigen Studie, die durch die Zulassung unter „außergewöhnlichen Umständen“ („exceptional circumstances“) als bestverfügbare Evidenz bestätigt wurde und da somit keine direkt vergleichende Studie vorliegt, wurde ein historischer Vergleich mit der zVT „LDL-Apherese, ggf. mit begleitender individuell tolerierter maximaler lipidsenkender Therapie“ durchgeführt. Hierfür wurden separate Literaturrecherchen vorgenommen (zVT). Die begleitende individuell tolerierte maximale lipidsenkende Therapie kann jegliche derzeit für HoFH zugelassene medikamentöse lipidsenkende Therapie sein (s. Modul 2). ²⁾ Für die separate Literaturrecherche zur zVT „LDL-Apherese“ (s.o.) wurden die patientenrelevanten Endpunkte berücksichtigt, die auch in den relevanten Studien zur Intervention „Lomitapid“ identifiziert wurden, da ansonsten ein Vergleich auf Endpunktebene nicht möglich ist. ³⁾ Für die Literaturrecherche zur zVT „LDL-Apherese“ wurden nur Studien eingeschlossen, die eine dauerhafte (nach mehrfacher Anwendung der LDL-Apherese) Reduktion des LDL-C berichten, um den Rebound-Effekt der LDL-Apherese zu berücksichtigen (s. Modul 2).	

Tabelle 4-2: Kriterien zum Ausschluss von Studien von der Nutzenbewertung

Ausschlusskriterien (A)	
A1 (Population)	Kinder und Jugendliche (≤ 18 Jahre), andere Indikationen als HoFH, nur ein einziger HoFH-Patient
A2 (Intervention)	Intervention: Behandlung mit anderen Wirkstoffen oder abweichenden Formulierungen oder Dosierungen von Lomitapid
A2 (zVT) ¹	Komparator: Behandlung mit anderen Wirkstoffen als LDL-Apherese (ggf. mit begleitender individuell tolerierter maximaler lipidsenkender Medikation), Behandlung mit Lomitapid, kein Prä-Apherese-LDL-C-Wert vorhanden
A3 (Endpunkte)	Keine Angaben zu in den E3 genannten patientenrelevanten Endpunkten
A4 (Studientyp)	Keine klinischen Studien, Case Reports mit einem einzigen Patienten, alle niedrigeren Evidenzstufen als die bestverfügbare Evidenz
A5 (Publikationstyp)	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, keine Studienberichte oder Studienregistereinträge ohne Ergebnisberichte; Vorliegen von lediglich Poster und/oder Konferenz-Abstracts; Review-Artikel, Comments, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata; Mehrfachpublikation ohne zusätzliche Informationen
A6 (Sprache)	Anderen Sprachen als Deutsch oder Englisch
¹⁾ Auf Grund des Vorliegens einer einarmigen Studie, die durch die Zulassung unter „außergewöhnlichen Umständen“ (exceptional circumstances“) als bestverfügbare Evidenz bestätigt wurde und da somit keine direkt vergleichende Studie vorliegt, wurde ein historischer Vergleich mit der zVT „LDL-Apherese, ggf. mit begleitender individuell tolerierter maximaler lipidsenkender Therapie“ durchgeführt. Hierfür wurden separate Literaturrecherchen vorgenommen (zVT). Die begleitende individuell tolerierte maximale lipidsenkende Therapie kann jegliche derzeit für HoFH zugelassene medikamentöse lipidsenkende Therapie sein (s. Modul 2).	

Begründung der Ein- und Ausschlusskriterien

Population (E1/A1)

Lomitapid ist bei erwachsenen Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie homozygoter Ausprägung zugelassen, daher wurde die Auswahl der Studien auf erwachsene Patienten dieser Indikation beschränkt. Studien, die eine gemischte Population mit nur einem HoFH-Patienten darstellen, werden nicht berücksichtigt, da dies quasi einem Fallbericht entsprechen würde und sich aus diesem keine verlässlichen Aussagen ableiten lassen.

Intervention (E2/A2)

Der zu bewertende Wirkstoff Lomitapid ist als Hartkapsel für die Dosierungen 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg und 60 mg begleitend zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln mit oder ohne LDL-Apherese zugelassen. Die Lomitapid-Dosierungen werden schrittweise bis zur individuell maximal tolerierten Dosis erhöht. Daher werden ausschließlich Interventionsstudien mit dieser Formulierung und mind. einer dieser Dosierungen zur Nutzenbewertung herangezogen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie (E2/A2)

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) lautet für maximal austherapierte Patienten „LDL-Apherese in Kombination mit maximal (individuell tolerierter) lipidsenkender Therapie (mLLT)“. Die Zulassungsstudie von Lomitapid ist eine Baseline-kontrollierte, einarmige Phase III-Studie und daher ist diese Studie nicht für einen direkten

Vergleich mit der zVT geeignet. Die Zulassung von Lomitapid unter sogenannten außergewöhnlichen Umständen (*exceptional circumstances*) durch die EMA, verdeutlicht das Vorliegen von begrenzter klinischer Evidenz [6]. Nach dem Wortlaut der Richtlinie des CHMP für die konkrete Umsetzung der Vorschriften zur Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen (*Guideline on procedures on the granting of the marketing authorization under exceptional circumstances, pursuant to Article 14 (8) of Regulation (EC) No. 726/2004*) kann es dem Antragsteller nicht zugemutet werden, vollständige Zulassungsunterlagen vorzulegen [7]. Dies setzt voraus, dass es dem Hersteller nicht möglich ist, die eigentlich für eine Zulassung geforderte Evidenz zu erbringen, weil 1) die Indikation eine zu seltene Krankheit ist, 2) nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft keine umfassende Evidenz erlangt werden kann oder 3) es allgemeinen ethischen Grundsätzen widersprechen würde, diese Evidenz zu generieren [7]. Im Falle von Lomitapid wurde dieser Umstand von der EMA geprüft und bestätigt [6]. So besagt der EPAR zu Lomitapid, dass die Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen auf Grund der Seltenheit der HoFH-Population und der Tatsache, dass Daten von adäquat kontrollierten und geplanten klinischen Studien nicht durchführbar sind, erteilt wurde (EPAR Lojuxta, S. 101) [4].

Daher liegt mit der einarmigen Phase-3-Zulassungsstudie zu Lomitapid nachweislich die bestverfügbare Evidenz vor. Da kein direkter Vergleich mit der zVT möglich ist, wurde ein historischer Vergleich durchgeführt. Hierfür wurde eine separate systematische Literaturrecherche nach der Intervention „LDL-Apherese, ggf. mit begleitender individuell tolerierter maximaler lipidsenkender Medikation“ im Anwendungsgebiet HoFH durchgeführt. Für diese Recherche wurde ebenfalls die bestverfügbare Evidenz ermittelt und die Suche nicht auf randomisierte, kontrollierte Studien beschränkt, um sicherzustellen, dass jegliche für einen historischen Vergleich geeignete Studien identifiziert werden. Die LDL-Apherese führt zu einer sofortigen, starken LDL-C-Senkung, doch die LDL-C-Werte steigen anschließend wieder an, was als Rebound-Effekt bezeichnet wird. Um die dauerhafte LDL-C-Reduktion mittels Lomitapid mit der LDL-C-Senkung durch LDL-Apherese vergleichen zu können, werden nur Studien eingeschlossen, die eine längerfristige Anwendung von LDL-Apherese betrachten (Anwendung häufiger als einmalig).

Patientenrelevante Endpunkte (E3/A3) und Studientyp (E4/A4)

Patientenrelevante Endpunkte in der Indikation HoFH sind prinzipiell Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, (z. B. Angina pectoris, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Atherosklerose) sowie Nebenwirkungen. Darüber hinaus sind in der Indikation HoFH die Änderung des Serum-LDL-C-Wertes und der LDL-Apherese-Frequenz patientenrelevant. Nähere Ausführungen hierzu finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientyp

Die bestverfügbare Evidenz für Lomitapid im Anwendungsgebiet HoFH ist eine einarmige Phase-3-Zulassungsstudie AEGR-733-005/UP1002 mit Einführungsphase.

Im Falle der Zulassung von Lomitapid unter außergewöhnlichen Umständen hat die Zulassungsbehörde bereits bescheinigt, dass derzeit keine bessere verfügbare Evidenz vorliegen kann. § 5 Abs. 3 Sätze 3-5 der AM-NutzenV besagen hierzu:

„Für die erstmalige Bewertung nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch zum Zeitpunkt der Markteinführung sind für die Bewertung des Arzneimittels mit neuen Wirkstoffen grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen. Reichen die Zulassungsstudien nicht aus, kann der Gemeinsame Bundesausschuss weitere Nachweise verlangen. Sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern, sind Nachweise der best verfügbaren Evidenzstufe einzureichen.“

Die Zulassungsentscheidung der EMA ist nach nationalem und auch nach europäischen Verwaltungsgrundsätzen mit ihrem Inhalt (inkl. Anhang) und ihrer Begründung für nationale Entscheidungsträger, wie den G-BA, verbindlich; der G-BA kann dem nicht widersprechen [8]. Hierunter fallen auch die Begründung und Feststellungen hinsichtlich der Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen im EPAR. Ändert sich innerhalb des Zeitraums von Zulassungserteilung bis zum Zeitpunkt der Stellungnahme bzw. G-BA-Anhörung die Evidenzlage nicht signifikant, entscheidet die Zulassungsbehörde für den G-BA bindend über das verfügbare Maß an Evidenz.

Daher wird bei der systematischen Literaturrecherche nach Studien mit mind. der Evidenzstufe der Zulassungsstudie gesucht. Entsprechend werden Fallberichte mit einem einzigen Patienten nicht berücksichtigt.

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 4.3.2.1) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

Es wurde eine bibliographische Literaturrecherche zur Identifizierung relevanter RCT unter Verwendung eines validierten Filters durchgeführt (vgl. Abschnitt 4.3.1.1). Weiterhin wurde eine Suche nach weiteren Untersuchungen ohne Einschränkung bezüglich des Studientyps vorgenommen (vgl. Abschnitt 4.3.2.3). Da keine relevante, direkt vergleichende Studie identifiziert werden konnte, wurde eine systematische Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie „LDL-Apherese in Kombination mit maximal (individuell tolerierter) lipidsenkender Therapie (mLLT)“ durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Lomitapid im Rahmen eines historischen Vergleichs darzustellen.

Die bibliographischen Literaturrecherchen wurden am 06 und 07. April 2015 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie der „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt. Es wurden lediglich Einschränkungen der Sprache (Englisch oder Deutsch) vorgenommen, da die internationale Sprache der Wissenschaft

Englisch ist, aber für eine aktuelle Bewertung in Deutschland möglicherweise auch in Deutsch publizierte Daten relevant sind, so dass diese ebenfalls in die Bewertung eingeschlossen werden. Für die Suche nach RCT wurde ein RCT-Filter verwendet. Eine Beschränkung bezüglich des Zeitpunkts der Veröffentlichung oder weiterer Studientypen wurde nicht vorgenommen, da das Anwendungsgebiet nur wenige Treffer vermuten lässt und die Suche daher möglichst sensitiv sein sollte. Alle Suchstrategien und Trefferzahlen – sowohl zur Suche nach Lomitapid als auch für den historischen Vergleich nach LDL-Apherese – sind in Anhang 4-A gelistet, die ausgeschlossenen Dokumente befinden sich in Anhang 4-C.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Die Suche in Studienregistern erfolgte am 03. bis 06. April 2015 in den folgenden Registern:

- clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu)
- Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>)

Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer jeweils adaptierten Suchstrategie vorgenommen.

Alle Suchstrategien und Trefferzahlen – sowohl der Suche nach Lomitapid als auch für den historischen Vergleich („LDL-Apherese“) – sind in Anhang 4-B gelistet, die ausgeschlossenen Studien befinden sich in Anhang 4-D.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die Literaturrecherchen wurden von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Die Bewertung der erhaltenen Treffer erfolgte nach den in dem Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien zum Ein- und Ausschluss von Studien. Sollten die zwei Personen voneinander abweichende Ergebnisse erhalten, wurden diese in Diskussion geklärt. Bei Uneinigkeit wurde eine dritte Person zu Rate gezogen.

Die Selektion der relevanten Studien erfolgte in mehreren Schritten: Im ersten Schritt wurden nicht relevante Treffer mittels Screening der Titel und Abstracts ausgeschlossen. Treffer, die über das Titel- und Abstract-Screening nicht ausgeschlossen werden konnten, wurden im Volltext gesichtet. Nach dem Volltextscreening wurde eine vollständige Liste der relevanten eingeschlossenen Treffer/Studien erstellt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Es liegen keine randomisierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel vor. Dementsprechend erfolgte keine zusammenfassende Einschätzung des Verzerrungspotentials. Allerdings wurden einzelne Aspekte des Verzerrungspotentials, wie Verblindung und ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie sonstige Aspekte auf Studienebene und auf Endpunktebene diskutiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Die Darstellung randomisierter kontrollierter Studien fand anhand des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart) statt (s. Anhang 4-E).

Nicht randomisierte Interventionsstudien sollen mindestens den Anforderungen des TREND-Statements folgen [9]. Dieses baut allerdings auf dem CONSORT-Statement auf; es fehlen insbesondere Items, die die Randomisierung betreffen (Items 8-10 des CONSORT-Statements). Stattdessen sind im TREND-Statement Items hinzugefügt, die die Besonderheiten einer nicht randomisierten Studie berücksichtigen (Item 8: *Assignment*

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

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

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

Method, Item 10: *Unit of Analysis* und Item 15: *Baseline Equivalence*) und als Hilfe zu besseren Beurteilung des Verzerrungspotentials der Studie dienen.

Die Darstellung epidemiologischer Beobachtungsstudien soll gemäß Vorgabe mindestens die Anforderungen des STROBE-Statements folgen [10]. Das STROBE-Statement basiert ebenfalls auf dem CONSORT-Statement. Vergleicht man die Items des STROBE- mit dem CONSORT-Statement, zeigt sich, dass es große Überschneidungen gibt. Insbesondere eine Darstellung der Studienkonzeption, der Auswahl der Studienteilnehmer und der Methodik ist in beiden Darstellungsformen gefordert. Lediglich eine Diskussion der Studienergebnisse inklusive der Limitationen der Studie ist im STROBE-Statement zusätzlich aufgeführt – dies sind aber Aspekte, die vorwiegend bei der Publikation einer Beobachtungsstudie unentbehrlich sind und in diesem Dossier an anderer Stelle detailliert dargestellt werden.

Daher wurde für die Darstellung der Methodik aller in diesem Dossier für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien das CONSORT-Statement verwendet (s. Anhang 4-E). Sofern es sich nicht um randomisierte Interventionsstudien handelte, wurde bei den entsprechenden Items „Nicht zutreffend“ vermerkt. Lag bei diesen Studien nur eine Patientengruppe vor, wurde bei der Bewertung des Verzerrungspotentials berücksichtigt, ob die Limitationen der Studie adäquat diskutiert worden sind.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Patientencharakteristika

Im Rahmen der eingeschlossenen Studien wurden demografische Charakteristika erhoben, um die in die Studien eingeschlossenen Patienten detailliert zu beschreiben. Für die adäquate Darstellung der HoFH-Studienpopulationen im Nutzendossier wurden folgende Parameter gewählt:

- Alter (≥ 18 Jahren)
- Geschlecht
- Rasse
- Gewicht und BMI
- lipidsenkende Begleitmedikation
- Behandlung mit Apherese
- LDL-C-Wert zu Studieneintritt
- genetische Diagnose der Krankheit HoFH
- Vorliegen von Xanthome zu Studieneintritt
- Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen vor Studieneintritt
- Behandlung mit koronarem Arterienbypass vor Studieneintritt

Die Befristung des Beschlusses des G-BA zur Nutzenbewertung von Juni 2014 wurde mit dem Einreichen neuer Daten begründet. Hierbei wurden zwei Medikamenten-Interaktionsstudien genannt, die die Interaktion von Lomitapid mit Cyp3A-Inhibitoren untersuchen (AEGR-733-024 und AEGR-733-029). Diese zwei Phase 1-Studien beinhalten ausschließlich gesunde, erwachsene Personen, für deren Charakterisierung im Nutzendossier lediglich Alter, Geschlecht, Rasse, Gewicht und BMI dargestellt werden.

Patientenrelevante Endpunkte

Die Ergebnisse der oben genannten Studien sind in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt. Hierbei werden die Ergebnisse der Phase-3-Studie AEGR-733-005/UP1002 und deren Extension AEGR-733-012 sowie die beiden Medikamenten-Interaktionsstudien jeweils gemeinsam betrachtet. Im Anschluss an diese Darstellung werden die Ergebnisse aller Studien zusammenfassend diskutiert. Es werden alle patientenrelevanten Endpunkte, die in den eingeschlossenen Studien erhoben worden sind, betrachtet.

Folgende patientenrelevanten Endpunkte werden in den Studien im Anwendungsgebiet HoFH (AEGR-733-005/UP1002/AEGR-733-012 und LOWER) abgebildet:

- Mortalität
- Morbidität
 - LDL-C-Änderung
 - Reduktion der Apherese-Frequenz (post-hoc, nur AEGR-733-005)
- Unerwünschte Ereignisse

Mortalität wurde in den Studien als unerwünschtes Ereignis erfasst. Lebensqualität, Gesamtüberleben und kardiovaskuläres Überleben wurden nicht erhoben.

Die Medikamenteninteraktionsstudien (AEGR-733-024 und AEGR-733-029) haben als patientenrelevanten Endpunkt lediglich unerwünschte Ereignisse erhoben.

Mortalität

Mortalität ist ein patientenrelevanter Endpunkt und wird als Dokumentation der auftretenden Todesfälle in jeder Studie erfasst. HoFH-Patienten haben zwar unbehandelt auf Grund des frühen Eintretens von Atherosklerose und kardiovaskulärer Ereignisse eine zur Normalbevölkerung deutlich geringere Lebenserwartung; allerdings ist nicht zu erwarten, dass eine verringerte Mortalität im Rahmen des Studienzeitraums ermittelt werden kann, da es sich um Baseline-kontrollierte Studien handelt, bei denen jeder Patient mit Lomitapid behandelt wird.

Morbidität: LDL-C-Änderung

Die Reduktion des LDL-C führt bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie zu einer Reduktion von Atherosklerose und kardiovaskulären Ereignissen. Damit ist die LDL-C-Senkung gemäß 5. Kapitel § 3 Nr. 1 VerfO des G-BA mit einer Verbesserung des Gesundheitszustands verbunden und als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen. Im Folgenden wird die Validität des Endpunkts erläutert.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie als seltene, genetische Erkrankung

Die Senkung des LDL-C-Wertes ist in der Indikation HoFH patientenrelevant. Diese sehr seltene Krankheit grenzt sich von anderen Hypercholesterinämien durch extrem erhöhte LDL-C-Werte (> 500 mg/dL) ab, die mit den konventionellen lipidsenkenden Medikamenten (z. B. Statine) nicht ausreichend behandelt werden können und daher schon im Kindesalter zu Atherosklerose und kardiovaskulären Ereignissen führen [11-13] (s. Modul 3.2.1). Auf Grund der genetischen Ursache der Krankheit liegen die erhöhten LDL-C-Werte schon bei Geburt vor. Internationale Leitlinien geben für Erwachsene mit Hypercholesterinämie als Zielwerte LDL-C-Werte von < 70 mg/dL bzw. < 100 mg/dL sowie eine Reduktion um 50 % an, diese erreichen HoFH-Patienten auch mit zusätzlicher LDL-Apherese-Behandlung nur selten [1-3, 14-17].

Eine retrospektive Kohortenstudie mit HoFH-Patienten hat außerdem bereits gezeigt, dass eine mittlere LDL-C-Reduktion um 26 % mittels Statintherapie zur Verzögerung des Eintretens von kardiovaskulären Ereignissen und einem verlängerten Überleben führt [18]. So ist eine frühzeitige Reduktion der LDL-C-Werte äußerst relevant für HoFH-Patienten um kardiovaskuläre Ereignisse schon vor Erreichen des Erwachsenenalters zu verhindern [19].

Nationale, formale Aspekte

Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes wird auch durch die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Anhang I, Abschnitt 1: Ambulante Durchführung der Apherese als extrakorporales Hämotherapieverfahren) bestätigt [20]. Denn während LDL-Apherese bei HoFH-Patienten nach dem Wortlaut der Richtlinie generell durchgeführt werden können, müsse bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie nachgewiesen sein, dass „mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann“. Der Nutzen der maximalen diätischen und medikamentösen Therapie und der Bedarf der LDL-Apherese wird somit an der Reduktion des LDL-C gemessen.

Auch der zusammenfassende Bericht des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen (Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“) zu Therapeutischen Hämapheresen aus dem Jahr 2003 erkennt an, dass die Behandlung von Lipoprotein-Erhöhungen jeglicher Genese primär auf eine Senkung der LDL-C-Spiegel abziele, da der Zusammenhang zwischen LDL-C-Erhöhung und Atherosklerose ausreichend epidemiologisch belegt sei [21]. Ebenso wichtig sei die Elimination anderer Risikofaktoren für Atherosklerose [21] – allerdings sind diese bei dem speziellen Krankheitsbild der HoFH weniger relevant als bei nicht-homozygoten Hypercholesterinämien; zumal Atherosklerose bei HoFH-Patienten bereits im Kindesalter auftritt, wenn Risikofaktoren wie Übergewicht, Bluthochdruck, Rauchen, Bewegungsmangel und Blutglukoseerhöhungen nur selten vorliegen [11, 22].

Eine formale Validierung von Surrogatendpunkten wird auch vom G-BA nicht immer zwingend gefordert. Dies hat sich bei den Nutzenbewertungen diverser Hepatitis-C-Medikamente gezeigt (Telaprevir, Boceprevir, Simeprevir, Sofosbuvir) [23-26]. So wurde hier das dauerhafte virologische Ansprechen als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt ohne dass eine formale Validierung gemäß Abschnitt 4.5.4 vorlag. Dies ist sinnvoll, da es selbstverständlich ist, dass die Beseitigung des Virus, welches die Ursache der Krankheit ist, einen Einfluss auf patientenrelevante Endpunkte hat. Gleichzeitig ist dies auch das primäre Therapieziel.

Internationale Zulassungsbehörden

Darüber hinaus erkennen die amerikanische Zulassungsbehörde FDA sowie dessen zugehöriges Zentrum CFSAN (*Center for Food Safety and Applied Nutrition*) LDL-C bereits als valides Surrogat für kardiovaskuläre Erkrankung bzw. den Zusammenhang zwischen LDL-C-Senkung und kardiovaskulärer Ereignisse an [27-29]. Trotz möglicher Kritikpunkte, dass verschiedene Wirkstoffe trotz ähnlicher lipidsenkender Wirkung auf Grund von deren

weiteren Effekten unterschiedlichen Einfluss auf kardiovaskuläre Ereignisse haben können, liegen bei HoFH-Patienten so außergewöhnlich hohe LDL-C-Werte vor, dass es außer Frage steht, dass die LDL-C-Senkung in diesem Anwendungsgebiet positiven Einfluss auf kardiovaskuläre Ereignisse hat.

Im Falle der Zulassung von Lomitapid unter außergewöhnlichen Umständen hat die Zulassungsbehörde bereits bescheinigt, dass derzeit keine bessere verfügbare Evidenz vorliegen kann – dies gilt sowohl für den Evidenzgrad der Studie als auch für die erhobenen Endpunkte. § 5 Abs. 3 Sätze 3-5 der AM-NutzenV besagen hierzu:

„Für die erstmalige Bewertung nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch zum Zeitpunkt der Markteinführung sind für die Bewertung des Arzneimittels mit neuen Wirkstoffen grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen. Reichen die Zulassungsstudien nicht aus, kann der Gemeinsame Bundesausschuss weitere Nachweise verlangen. Sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern, sind Nachweise der best verfügbaren Evidenzstufe einzureichen.“

Weiterhin besagen § 18 Abs. 3 und 4 des 5. Kapitels der VerO des G-BA:

„Sind für den Beleg eines Zusatznutzens valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten erforderlich, kann der Gemeinsame Bundesausschuss bei der Beschlussfassung nach § 20 eine Frist bestimmen, bis wann diese Daten vorgelegt werden sollen.“

Hierbei kann der G-BA auch hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte nur diejenige Evidenz verlangen, die zum Zeitpunkt der Bewertung auch verfügbar ist. Dies ist bei der Zulassungsstudie von Lomitapid der primäre Endpunkt „LDL-C-Reduktion“.

Die Zulassungsentscheidung der EMA ist nach nationalem und auch nach europäischen Verwaltungsgrundsätzen mit ihrem Inhalt (inkl. Anhang) und ihrer Begründung für nationale Entscheidungsträger, wie den G-BA, verbindlich; der G-BA kann dem nicht widersprechen [8]. Hierunter fallen auch die Begründung und Feststellungen hinsichtlich der Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen im EPAR. Ändert sich innerhalb des Zeitraums von Zulassungserteilung bis zum Zeitpunkt der Stellungnahme bzw. G-BA-Anhörung die Evidenzlage nicht signifikant, entscheidet die Zulassungsbehörde für den G-BA bindend über das verfügbare Maß an Evidenz.

Zusammenfassung

Aus diesen Gründen handelt es sich bei dem Endpunkt „LDL-C-Änderung“ bzw. Reduktion in der Indikation HoFH gemäß 5. Kapitel § 3 Nr. 1 VerO des G-BA um eine Verbesserung des Gesundheitszustands und damit um einen patientenrelevanten Endpunkt.

Morbidität: Reduktion der Apherese-Frequenz

Da die derzeit verfügbare medikamentöse Therapie im Normalfall nicht ausreicht, um die LDL-C-Werte der HoFH-Patienten nahe dem oberen Zielwert 100 mg/dL zu senken, werden diese Patienten meist zusätzlich – sofern verfügbar und toleriert – mit Apherese behandelt [13, 17, 21]. Bei dieser Prozedur handelt es sich um ein mechanisches Verfahren bei dem das Blut in einer Therapiesitzung von mehreren Stunden (je nach Blutvolumen und Technik) von den LDL-C-Partikeln gereinigt wird [30]. Dies wird in speziellen Apherese-Zentren durchgeführt, die in Deutschland zwar recht weit verbreitet sind, aber dennoch häufig eine zeitaufwendige Anreise bedeuten. Die Frequenz der Apherese-Behandlungen kann je nach Zielwert der LDL-C-Reduktion variiert werden (in der EU für HoFH-Patienten ist eine akute LDL-C-Reduktion von $\geq 70\%$ definiert [31]; in Deutschland ist für die Erstattung der Apherese eine Absenkung des LDL-C-Ausgangswert von mind. 60 % pro Therapiesitzung festgesetzt [20]) und liegt häufig bei einmal pro Woche, kann aber auf zweimal die Woche ausgeweitet werden [13, 32, 33]. Ebenso ist aber auch eine häufigere Behandlung geringerer Blutvolumina möglich statt großer Volumina in geringerer Frequenz [31]. Mit der Behandlung kann generell schon im Kindesalter begonnen werden und es gibt die Möglichkeit einen künstlichen Zugang (sog. Shunt) für die Apherese zu legen (bei circa 40 % der Patienten [33]). Nebenwirkungen während und auch nach der Behandlung sind insbesondere Schmerzen an den arteriovenösen Shunts, Müdigkeit, Unwohlsein, Hypotension, Erbrechen und Blutungsepisoden [34-37]. Eine amerikanische Nachbeobachtungs-Studie mit Patienten, die in der Ursprungs-Studie mit Apherese begonnen haben, hat gezeigt, dass von 49 Patienten 20 Patienten (41 %) die Behandlung in einem Zeitraum von vier Jahren abgebrochen haben (3 von 10 HoFH-Patienten) [36].

Die Apherese stellt somit eine invasive, in hoher Behandlungsfrequenz aufwendige und sehr belastende Therapiemethode dar, die für viele Patienten aber unverzichtbar ist. Die Verringerung dieser Frequenz bei mindestens gleichbleibender LDL-C-Reduktion mittels einer zusätzlichen Medikation ist daher als patientenrelevant zu bewerten. Entsprechen wurde im Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL in Anlage IV: Therapiehinweis zu Ezetimib vom 17. Dezember 2009 festgehalten, dass für eine wirtschaftliche Verordnung von Ezetimib zu fordern ist, dass „[...] 3) das Therapieziel die Verhinderung einer LDL-Apherese ist [...]“. Dies verdeutlicht die Patientenrelevanz der Verringerung der Apherese-Frequenz bzw. der kompletten Verhinderung der Apherese-Anwendung.

Unerwünschte Ereignisse (UEs)

Gemäß 5. Kapitel § 3 Nr. 1 VerfO des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich [...] der Verringerung von Nebenwirkungen. Somit sind aufgetretene unerwünschte Ereignisse patientenrelevant und werden entsprechend in klinischen Studien generell erhoben, um die Sicherheit und Unbedenklichkeit einer Intervention zu beurteilen. Es werden die Gesamtraten der UEs, schwerwiegende UEs und UEs, die zum Behandlungsabbruch führten, ausgewertet. Ergänzend werden UEs besonderen Interesses dargestellt; bei der Behandlung mit Lomitapid sind hier auf Grund der Wirkweise des Medikaments insbesondere gastrointestinale

Ereignisse, der Anstieg von Leberwerten und die Veränderung des prozentualen Anteils an hepatischem Fett zu nennen.

Auf Grund der Zulassung von Lomitapid unter außergewöhnlichen Umständen liegt mit den Zulassungsstudien noch kein vollständiges Profil der Sicherheitsbewertung vor, das für eine normale Zulassung ausreichen würde. Daher werden im Rahmen dieses Dossiers nicht nur die Zulassungsstudie AEGR-733-005/UP1002 und deren Extension AEGR-733-012 dargestellt, sondern auch die UEs, welche während der Observationsstudie LOWER und der Phase 1-Medikamenteninteraktionsstudien AEGR-733-024 und AEGR-733-029 auftraten, aufgeführt.

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 Effekten⁶ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁸ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt

⁶ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁷ 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.

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

werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da lediglich unkontrollierte bzw. Baseline-kontrollierte Studien vorlagen und somit kein Effektschätzer in Relation zu einem Komparator gebildet werden konnte. Die absoluten Ereignishäufigkeiten aus unterschiedlichen Studien wurden daher bei hinreichender Vergleichbarkeit beschreibend nebeneinandergestellt, jedoch nicht meta-analytisch zusammengefasst.

Für die Medikamenteninteraktionsstudien liegen nur deskriptive statistische Auswertungen vor, da lediglich pharmakokinetische Parameter und unerwünschte Ereignisse erfasst wurden. Außerdem lag keine Kontrollgruppe vor, da die Patienten auf zwei unterschiedliche Einnahmeschemata der Medikation randomisiert wurden. Daher werden diese Studien ebenfalls nur beschreibend nebeneinandergestellt.

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.

Für die Studien AEGR-733-005/UP1002 und AEGR-733-012 wurden verschiedene Patientenpopulationen definiert. Im Dossier werden generell – sofern vorhanden – die ITT- bzw. die Safety-Population (LOCF) (alle Patienten, die die Wirksamkeitsphase der Studie begonnen und mind. eine Studienmedikation erhalten haben) und als zusätzliche Sensitivitätsanalyse die Completers-Population dargestellt (s. Abschnitt 4.3.2.3.3). Letztere definiert sich wie folgt:

- Woche 26 Completers: Alle Patienten, die die Wirksamkeitsphase der Studie beendet haben (Woche 26)
- Woche 56 Completers: Alle Patienten, die die Studie nach Woche 56 beendet haben
- Woche 78 Completers: Alle Patienten, die die Sicherheitsphase der Studie beendet haben (Woche 78)

Es werden keine weiteren Sensitivitätsanalysen im Rahmen des Dossiers dargestellt. Die Studie AEGR-733-005/UP1002 beinhaltet zum einen noch eine Analyse zur LDL-C-Reduktion mittels *Area under the curve* (AUC)-Ansatz für die Wirksamkeitsphase durchgeführt, diese wird nicht für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen und daher nicht im Dossier dargestellt. Zum anderen wurde eine Per Protocol-Population ausgewertet, die mangelnde Therapieadhärenz und Abweichungen in der Begleitmedikation berücksichtigt (s. Studienbericht in Modul 5).

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Gemäß der Anforderungen des Nutzendossiers sind zur Bestimmung möglicher Effektmodifikatoren des medizinischen Zusatznutzens a priori, d. h. im Studienprotokoll festgelegte, präspezifizierte Subgruppenanalysen, immer zu berichten. Es wurden keine Subgruppenanalysen im Studienprotokoll festgehalten.

Des Weiteren sollen, soweit sinnvoll, Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte dargestellt werden.

Nicht im Studienprotokoll vordefinierte Subgruppenanalysen sind auf Grund der Multiplizität der durchgeführten Analysen fehlerbehaftet. Außerdem beinhalten die zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien sehr geringe Patientenzahlen:

- AEGR-733-005/UP1002: 29 HoFH-Patienten
- AEGR-733-012: 19 HoFH-Patienten
- LOWER: 83 HoFH-Patienten (Full Analysis Set zum Zeitpunkt des Datenschnitts im März 2015 für den jährlichen Studienbericht)
- AEGR-733-024: 32 gesunde Probanden
- AEGR-733-029: 32 gesunde Probanden

Die Bildung von Subgruppen führt bei der sowieso schon sehr geringen Patientenzahl zu einer noch geringeren Stichprobe, so dass auf Grundlage der daraus abzuleitenden Ergebnisse keine verlässlichen Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden können.

Zu diesem Umstand haben sowohl der pharmazeutische Unternehmer als auch das IQWiG beispielsweise im Nutzenbewertungsverfahren von Fingolimod (Gilenya®) festgestellt, dass die Ergebnisse der Subgruppenanalysen in der relevanten Population der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer multipler Sklerose aufgrund der „geringen Patientenzahlen für die Nutzenbewertung nicht relevant“ sind, denn „Aufgrund der geringen Patientenzahlen für die relevante Teilpopulation der Patienten [...] und der sich daraus ergebenden noch geringeren Gruppengrößen für die jeweiligen Subgruppen werden die Analysen [...] als nicht interpretierbar angesehen“ [38]. Als Konsequenz wurden die Subgruppenanalysen im Nutzenbewertungsverfahren zu Fingolimod nicht herangezogen.

Auf Grund dieser sehr geringen Patientenzahlen ist es auch bei dem vorliegenden Nutzendossier zu Lomitapid nur unter besonderen Umständen sinnvoll Subgruppenanalysen durchzuführen. Insbesondere Schweregrade oder Stadien werden für die Indikation HoFH

nicht eingeteilt und eine Alterseinteilung ist ebenfalls nicht sinnvoll, zumal keiner der Patienten der Zulassungsstudie AEGR-733-005/UP1002 älter als 55 Jahre war.

So liegt in der Studie AEGR-733-005/UP1002 der besondere Umstand vor, dass die Patienten eine begleitende maximale lipidsenkende Therapie vor der Studie erhielten und während der Wirksamkeitsphase der Studie stabil beibehielten. Diese schließt Apherese ein. Da nur 62 % der Studienteilnehmer mit Apherese behandelt wurden, wird im Dossier eine Subgruppenanalyse zum Endpunkt „LDL-C-Änderung“ hinsichtlich der Behandlung mit und ohne Apherese bzw. LDL-Apherese dargestellt, welche post-hoc durchgeführt wurde. Die Möglichkeit einer Effektmodifikation durch Apherese wurde mittels *Mixed-Model Repeated Measures*-Analyse überprüft.

Zusätzlich wird die Anwendung von Lomitapid schrittweise in der Wirksamkeitsphase auftitriert. Daher werden Subgruppenanalysen zum Endpunkt „LDL-C-Änderung“ zur maximal tolerierten Lomitapid-Dosis aufgeführt, da diese von 5 mg in definierten Intervallen über 10, 20 und 40 mg auf maximal 60 mg (bzw. in Ausnahmefällen 80 mg) erhöht und bei individueller Maximaldosis beibehalten wurde. Darüber hinaus konnten die Patienten während der Sicherheitsphase von AEGR-733-005 und während der Extension AEGR-733-012 sowohl ihre lipidsenkende Begleittherapie als auch die Lomitapid-Dosis verändern. Daher werden ergänzend Subgruppenanalysen zu Patienten mit oder ohne Änderung der Begleitmedikation und der Lomitapid-Dosis nach Woche 26 dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁹. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“¹⁰, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹¹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹², sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem

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

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

¹¹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹² Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹³.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹⁴.

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

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

Da in der Indikation HoFH mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lomitapid lediglich einarmige Studien vorliegen, können keine adjustierten indirekten Vergleiche durchgeführt werden. Die Rationale und Vorgehensweise für den vorgelegten nicht adjustierten indirekten (historischen) Vergleich findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.1.2.

¹³ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

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

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
<Studie 1>	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Medikament A, Medikament B, Placebo
Nicht zutreffend, es liegt keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets vor.					

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

Nicht zutreffend.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

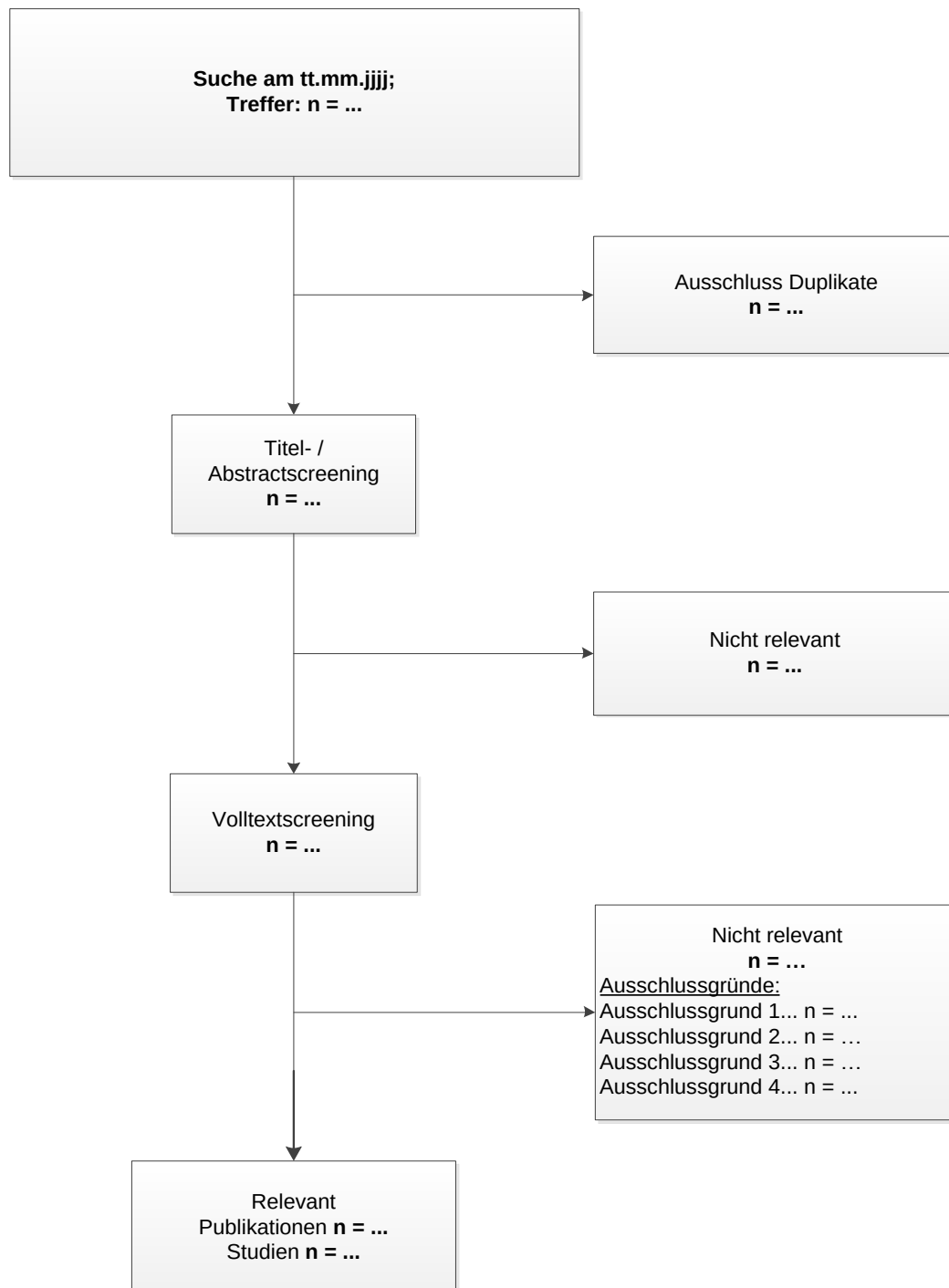


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

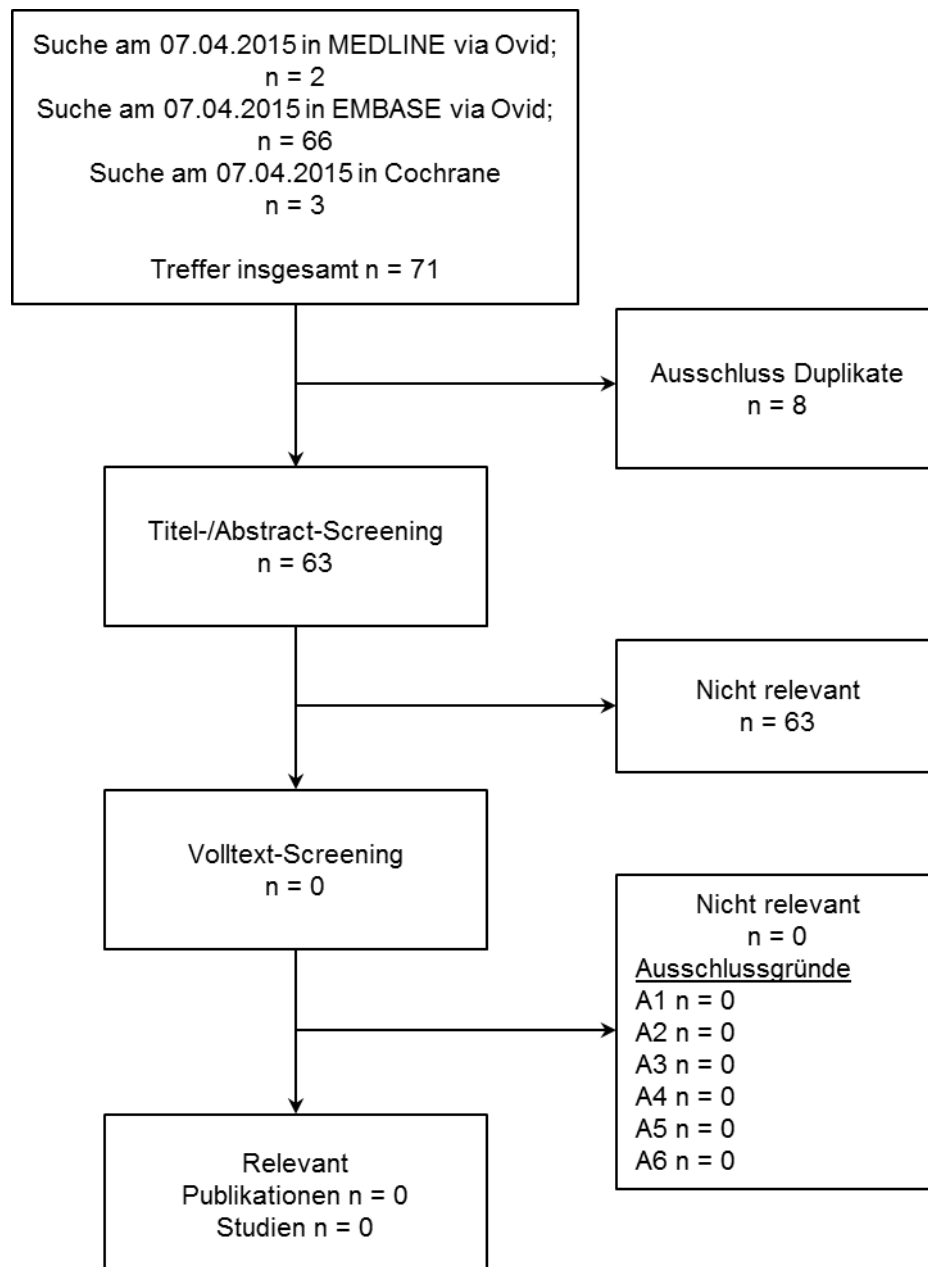


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden bei der Suche am 07. April 2015 keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert; alle Publikation wurden an Hand von Titel und/oder Abstract ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Abschnitt 4.2.2). Die Ergebnisse der bibliographischen Literaturrecherche nach Studien geringerer Evidenz als RCT sind unter „Weitere Unterlagen“ in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 dargestellt.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

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

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<Studie 1>	clinicaltrials.gov [6, 7]	ja	nein	abgeschlossen
Es liegen keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vor.				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Es wurden bei der Suche am 03. April 2015 keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert. Die Ergebnisse der Recherche in Studienregistern nach Studien geringerer Evidenz sind unter „Weitere Unterlagen“ in Abschnitt 4.3.2.3.1.3 dargestellt.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
<Studie 1>	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]
Es liegen keine placebokontrollierten RCT für das zu bewertende Arzneimittel vor.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend. Es liegen keine aktivkontrollierten RCT für das zu bewertende Arzneimittel vor.						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Es wurden keine RCT identifiziert. Der für das bewertende Arzneimittel relevante Studienpool ist unter „Weitere Untersuchungen“ in Abschnitt 4.3.2.3.1.4 dargestellt.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
Nicht zutreffend.						

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa
Nicht zutreffend.			

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-10: 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			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Nicht zutreffend.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
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 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
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 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und

Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

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

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lomitapid durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

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 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-16: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		
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 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
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 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	
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: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend; es liegen keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zum zu bewertenden Arzneimittel vor.

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 4-20: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
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 4-22: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

Es liegt keine RCT oder nicht randomisierte parallel vergleichende Studie für das zu bewertende Arzneimittel Lomitapid im Anwendungsgebiet HoFH vor. Daher wird die Nutzenbewertung auf Basis der in diesem Abschnitt dargestellten Studien vorgenommen. Es werden folgende Untersuchungen vorgelegt:

- Vorher-Nachher-Vergleiche der verschiedenen Phasen der Studie AEGR-733-005/UP1002 und deren Extension AEGR-733-012 in Bezug auf die Endpunkte „LDL-C-Änderung“ und „Reduktion der Apherese-Frequenz“,
- ein historischer Vergleich in Bezug auf den Endpunkt „LDL-C-Änderung“,
- die Darlegung erster Ergebnisse des Lomitapid-Registers LOWER (AEGR-733-025) in Bezug auf die Endpunkte „LDL-C-Änderung“ und „Unerwünschte Ereignisse“
- Darstellung unerwünschter Ereignisse sowohl der Zulassungsstudien (s.o.) als auch der Studien, die im Rahmen der Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen initiiert und im G-BA-Beschluss zur Nutzenbewertung von Lomitapid vom 5. Juni 2014 genannt wurden (AEGR-733-024, AEGR-733-029).

Weitere Angaben zur Begründung für die Vorlage weiterer Untersuchungen finden sich in Abschnitten 4.2.2 und 4.5.2.

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 4.3.2.1 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, 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 Studien, 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 Studien, 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 Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-23: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
UP1001 (Phase 2-Studie)	ja	ja	abgeschlossen	16 Wochen	Einarmlige Studie Lomitapid 0,03 mg/kg pro Tag (ohne begleitende lipidsenkende Therapie)
AEGR-733-005/ UP1002 (Phase 3-Studie)	ja	ja	abgeschlossen	<u>84 Wochen</u> (78 Wochen Intervention): 6 Wochen Run-in, 26 Wochen Wirksamkeitsphase, 52 Wochen Sicherheitsphase	Baseline-kontrollierte Studie <u>Run-in:</u> individuell tolerierte maximale lipidsenkende Therapie ggf. mit Apherese; <u>Wirksamkeits- und Sicherheitsphase:</u> Lomitapid (5 – 60 mg pro Tag auftitriert), begleitend zu individuell maximaler lipidsenkender Therapie und ggf. Apherese

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
AEGR-733-012 (Extension zu AEGR-733-005/UP1002)	ja	ja	abgeschlossen	Primärer Endpunkt: 48 Wochen; die Studie blieb in jedem Land aktiv bis die jeweilige Zulassungsbehörde eine Entscheidung getroffen hat (letzter Zeitpunkt im Studienbericht: Woche 216). ¹	Baseline-kontrollierte Studie Lomitapid (5 – 60 mg pro Tag individuelle Maximaldosis), begleitend zu individuell tolerierter maximaler lipidsenkender Therapie und ggf. Apherese
AEGR-733-025 (LOWER)	nein, aber Auflage für die Zulassung unter <i>Exceptional Circumstances</i>	ja	laufend	FDA: mind. 10 Jahre EMA: ohne Zeitbegrenzung	Beobachtungsstudie/Register Lomitapid (5 – 60 mg pro Tag, individuelle Maximaldosis), begleitend zu individuell tolerierter maximaler lipidsenkender Therapie
AEGR-733-024 (Phase 1-Medikamenteninteraktionsstudie)	nein	ja	abgeschlossen	22 Tage	20 mg Lomitapid in Kombination mit 80 mg Atorvastatin bei gleichzeitiger Einnahme; 20 mg Lomitapid in Kombination mit 80 mg Atorvastatin bei 12 h versetzter Einnahme
AEGR-733-029 (Phase 1-Medikamenteninteraktionsstudie)	nein	ja	abgeschlossen	29 Tage	20 mg Lomitapid in Kombination mit 80 mg Ethinylestradiol/Norgestimat bei gleichzeitiger Einnahme; 20 mg Lomitapid in Kombination mit 80 mg Ethinylestradiol/Norgestimat bei

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					12 h versetzter Einnahme
AEGR-733-030 (Japanische Phase 3-Studie)	nein	ja	laufend	<u>82 Wochen</u> 26 Wochen Wirksamkeitsphase, 56 Wochen Sicherheitsphase	Lomitapid, begleitend zu individuell tolerierter maximaler lipidsenkender Therapie und ggf. LDL-Apherese
¹⁾ Der erste Patient wurde am 29. Oktober 2009 eingeschlossen, der letzte am 13. Oktober 2011. Die Studie lief solange weiter bis die Zulassungsentscheidung im jeweiligen Land gefallen war. Die Beobachtung des letztrekrutierten Patienten endete am 1. Dezember 2014.					

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

Der abgebildete Studienstatus entspricht dem Stand vom 03. April 2015.

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

Tabelle 4-24: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
UP1001 (Phase 2-Studie)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): In dieser Dosisescalationsstudie wurden andere als die zugelassenen Lomitapid-Dosisstärken verwendet (außerdem nahmen 4 der 6 Patienten ebenfalls an Studie AEGR-733-005/ UP1002 teil und werden somit bereits im Rahmen dieses Dossiers berücksichtigt).
AEGR-733-030 (Japanische Phase 3-Studie)	Ausschlussgrund A5 (Publikationstyp): Das geplante Studienende ist Juli 2015 und es lagen bis zum Zeitpunkt der Dossierabgabe noch keine Publikationen oder Studienberichte vor, deren Ergebnisse in diesem Dossier berichtet werden könnten.

Laut Tragender Gründe zum Beschluss der frühen Nutzenbewertung von Lomitapid vom 5. Juni 2014 sollen alle Daten, die bis zum Zeitpunkt der Befristung des ersten Verfahrens (15. Juni 2015) vorliegen, mit dem neuen Verfahren der frühen Nutzenbewertung eingereicht werden. Genannt werden insbesondere das globale Register LOWER (AEGR-733-025), die Extensionsstudie AEGR-733-012 und die beiden Medikamenten-Interaktionsstudien AEGR-733-024 und AEGR-733-029.

Diese letztgenannten beiden Medikamenten-Interaktionsstudien beinhalten keine Wirksamkeitsdaten, die für die Nutzenbewertung relevant sind. Diese beiden Phase 1-Studien sind nicht an HoFH-Patienten sondern an gesunden Probanden durchgeführt worden und somit befinden sich die Studien nicht innerhalb des Anwendungsgebiets. Darüber hinaus wurden überwiegend pharmakokinetische Parameter und keine Wirksamkeitsendpunkte erhoben. Lediglich die Sicherheitsdaten lassen eine Aussage zu, die möglicherweise auch auf HoFH-Patienten übertragbar ist. Auf Grund der geringen Patientenzahl der vorliegenden Studien im Anwendungsgebiet HoFH und der Erwähnung dieser Phase 1-Studien im Beschluss zur ersten Nutzenbewertung werden die Sicherheitsdaten daher ergänzend in Abschnitt 4.3.2.3.3.3 dargestellt.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

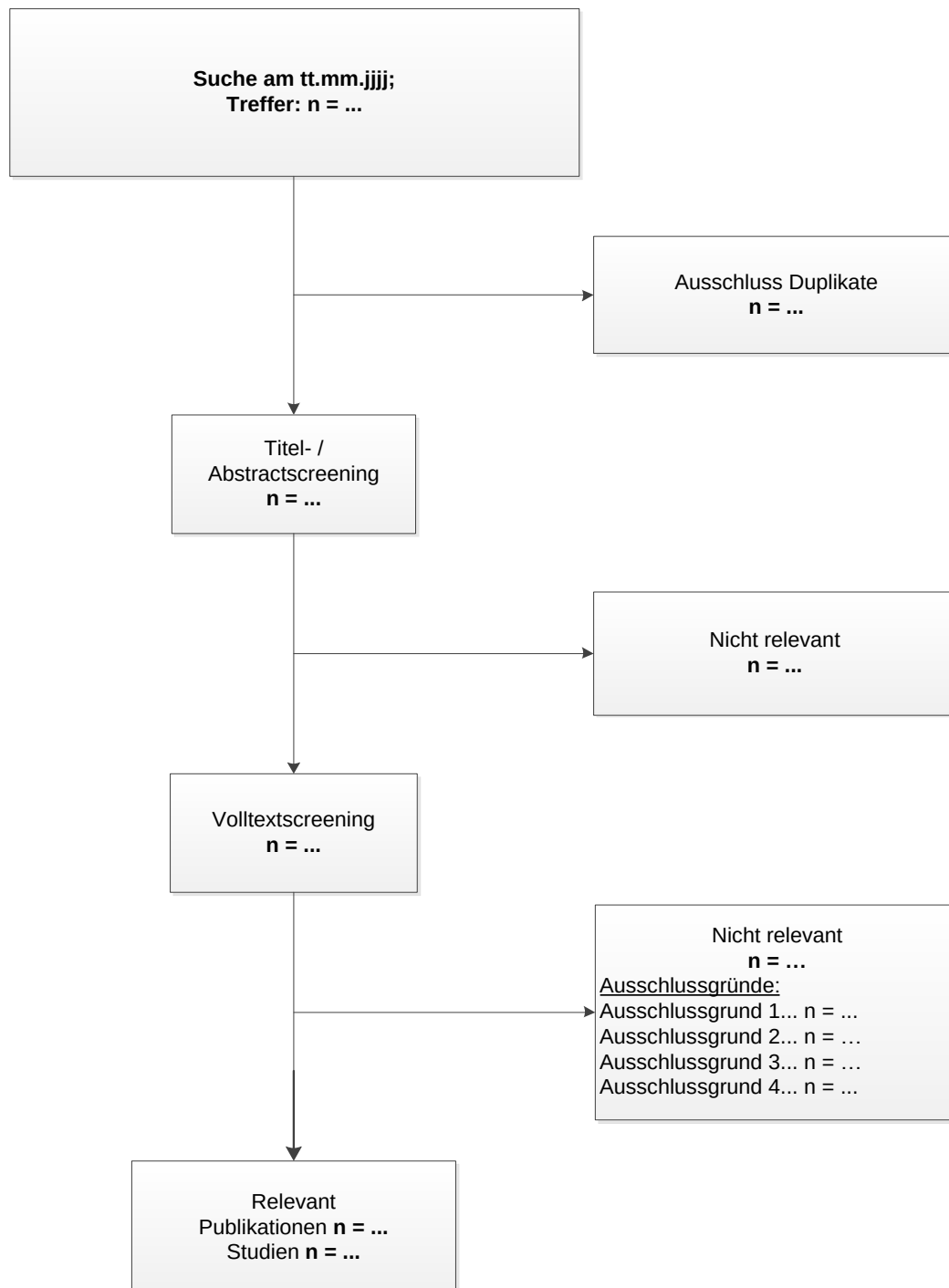


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für weitere Untersuchungen

Es liegen keine parallel vergleichenden Studien für das zu bewertende Arzneimittel im Anwendungsgebiet HoFH vor. Deshalb basiert die Nutzenbewertung auf Vorher-Nachher-Vergleichen der Studie AEGR-733-005/UP1002 sowie auf einer historischen Kontrolle. Wie unter Abschnitt 4.2 bereits erläutert, wurde daher zum einen nach Studien mit der Intervention

Lomitapid (zu bewertendes Arzneimittel) und zum anderen nach Studien mit dem vom G-BA festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie gesucht. Diese Recherchen wurden getrennt voneinander durchgeführt und werden im Folgenden separat dargestellt. Die Dokumentation der verwendeten Suchstrategien und der primären Trefferzahlen befindet sich in Anhang 4-A.

Suche nach Evidenz für Lomitapid im Anwendungsgebiet HoFH

Zur Suche nach Evidenz für Lomitapid im Anwendungsgebiet HoFH wurde eine bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien jeglicher Evidenzstufe in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Libraries durchgeführt und am 07. April 2015 letztmalig aktualisiert. Um die Sensitivität der Suche nicht unnötig einzuschränken wurde die Suche nur auf die Anwendung von Lomitapid als Intervention beschränkt (s. Suchstrategie im Anhang 4-A). Der Ausschluss von Studien, die außerhalb des Anwendungsgebiets HoFH durchgeführt wurden, wurde erst mittels der Ausschlusskriterien (s. Abschnitt 4.2.2) anhand von Titel und/oder Abstract vorgenommen.

Nach Ausschluss der Dubletten und nicht relevanter Publikationen anhand von Titel und/oder Abstract mittels der Ausschlusskriterien (s. Abschnitt 4.2.2) wurde letztlich nur eine relevante Publikation identifiziert. Diese Publikation beschreibt die Phase 3-Zulassungsstudie AEGR-733-005/UP1002 [39].

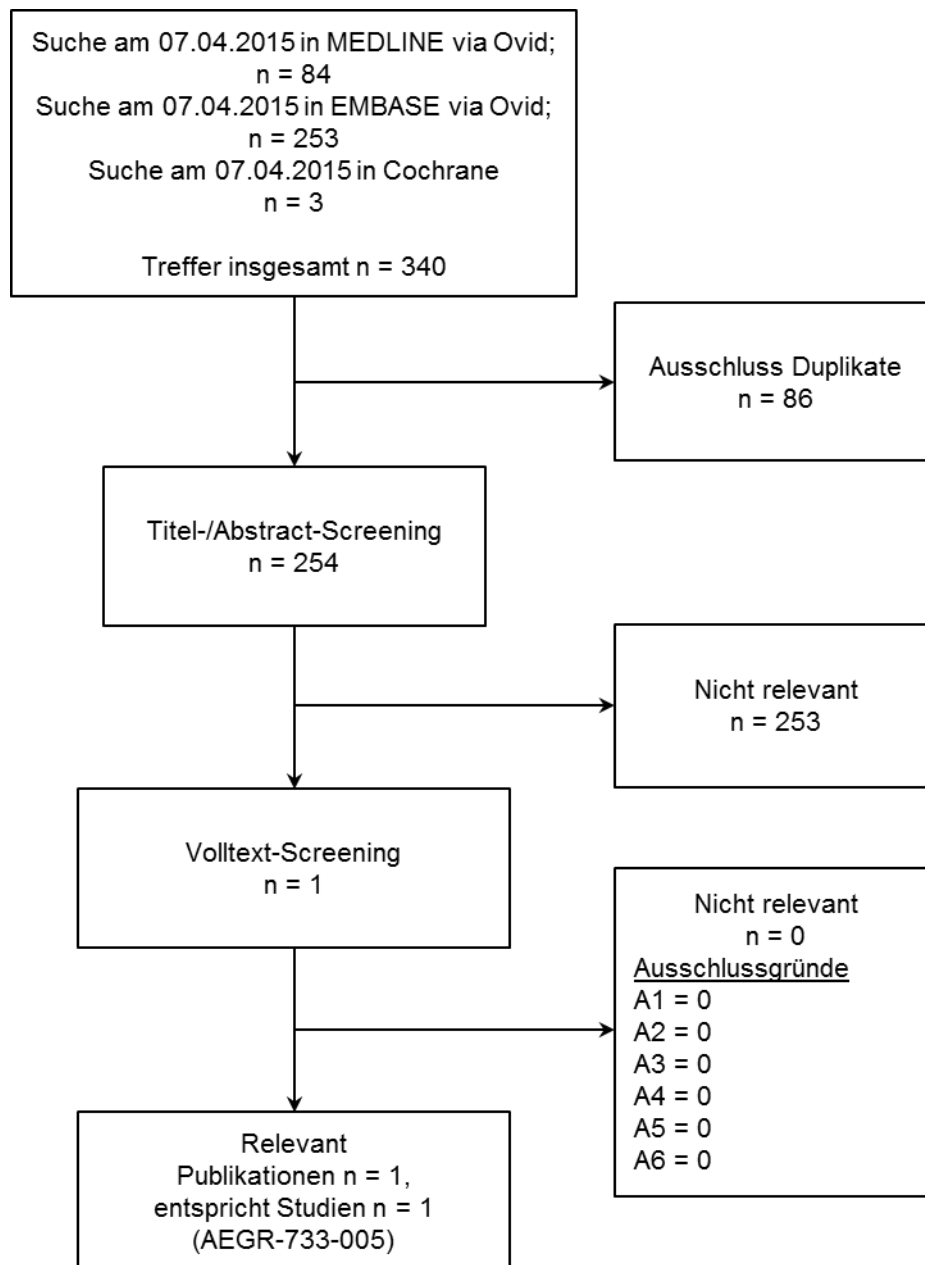


Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für weitere Untersuchungen

Suche nach Evidenz für LDL-Apherese im Anwendungsgebiet HoFH

Lomitapide wurde unter außergewöhnlichen Umständen von der EMA zugelassen. Die sehr geringe Prävalenz von HoFH ist mit den Prävalenzkriterien einer Orphan-Indikation vergleichbar. Die Zulassung bestätigt, dass die Generierung von Evidenz in diesem Anwendungsgebiet sehr schwierig ist und auch zukünftig keine bessere Evidenz als die vorliegende Baseline-kontrollierte Phase 3-Studie (AEGR-733-005/UP1002 bzw. AEGR-733-012) und das Register LOWER (AEGR-733-025) generiert werden kann.

Diese Studien können auf Grund ihres Studiendesigns mit der langen Run-in-Phase von AEGR-733-005/UP1002 zum einen mittels eines Vorher-Nachher-Vergleichs („*Baseline-controlled study*“) dargestellt werden, zum anderen ist der Vergleich mit einer historischen Kontrolle möglich. Daher wird für die Darlegung der Evidenz in diesem Dossier zusätzlich zu den Vorher-Nachher-Vergleichen ein historischer Vergleich mit AEGR-733-005/UP1002 in Betracht gezogen.

Durch einen historischen Vergleich von Lomitapid mit LDL-Apherese ergibt sich ein Evidenzgrad, der einer retrospektiv vergleichenden Studie entspricht. Allerdings müssen laut Leitlinie der EMA (ICH E10 [40]) zum Studiendesign verschiedene Voraussetzungen erfüllt sein, damit eine verlässliche Aussage über das Ergebnis des historischen Vergleichs gemacht werden kann, da verzerrungsminimierende Aspekte wie Randomisierung und Verblindung nicht möglich sind. Diese Rahmenbedingungen sind die folgenden:

- a) Das Vorliegen objektiver Endpunkte, deren Ergebnis sehr verlässlich für jeden Patienten ermittelt werden kann sowie eine hohe Sicherheit in der Vorhersage des natürlichen Krankheitsverlaufs.
- b) Das Vorliegen eines sehr großen Behandlungseffekts, damit ein zufälliger Unterschied ausgeschlossen werden kann (kleine p-Werte für große geschätzte Unterschiede).
- c) Berücksichtigung möglicher Einflussfaktoren, wie beispielsweise Baseline-Charakteristika, Diagnostik und Begleittherapie.

Zu a) HoFH ist eine gut charakterisierte genetische Erkrankung, die durch sehr hohe LDL-C-Werte gekennzeichnet ist. Sofern die vorhandene individuelle lipidsenkende Therapie nicht verändert wird, bleiben die LDL-C-Werte im Mittel stabil, wie auch mittels der Run-in-Phase von AEGR-733-005/UP1002 gezeigt wurde. LDL-C ist außerdem ein Endpunkt, der sehr verlässlich und objektiv bestimmt werden kann.

Zu b) Basierend auf früheren Studien wurde bei AEGR-733-005/UP1002 eine LDL-C-Senkung von 25 % angenommen. Dies ist bei erwachsenen HoFH-Patienten ein sehr großer Behandlungsunterschied, wenn man bedenkt, dass diese Patienten individuell austherapiert sind und keine weitere klinisch relevante LDL-C-Senkung mit herkömmlichen Methoden erreicht werden kann. In der Studie wurde letztlich mittels Lomitapid-Therapie sogar ein Behandlungsunterschied von bis zu 50 % erreicht.

Zu c) Familiäre Hypercholesterinämie ist eine Krankheit, die sehr unabhängig von den Baseline-Charakteristika der Patienten ist. Diese genetische Erkrankung wird unabhängig vom Geschlecht vererbt und führt je nach Mutation zu unterschiedlich hohen LDL-C-Werten. Das Krankheitsbild HoFH ist durch eine homozygote Vererbung gekennzeichnet (bzw. *Compound*-heterozygot – siehe Beschreibung des Krankheitsbildes in Modul 3) und führt daher regelhaft zu extrem hohen LDL-C-Werten. Somit liegt insbesondere im Anwendungsgebiet HoFH eine ausreichende Homogenität der Patienten hinsichtlich des Krankheitsbildes vor und die Begleitmedikation spielt eine untergeordnete Rolle, da

empfohlene LDL-C-Zielwerte generell trotz Behandlung nicht erreicht werden. Die Bestätigung des Vorhandenseins von HoFH mittels genetischer Tests sollte im Bestfall vorliegen, dessen Relevanz wird aber im Einzelnen bei den identifizierten Studien diskutiert.

Somit sind unter der Voraussetzung der Identifizierung ausreichend beschriebener Studien mit HoFH-Patienten, die mit LDL-Apherese behandelt werden, alle Anforderungen der EMA an einen historischen Vergleich erfüllt. Hierzu wurde zunächst eine bibliographische Literaturrecherche für LDL-Apherese im Anwendungsgebiet HoFH durchgeführt. Auf Grund der erwarteten sehr hohen Trefferzahl, wurde die Suche auf LDL-Apherese und HoFH beschränkt, es wurden aber keine Einschränkungen auf bestimmte Studientypen vorgenommen, da auch unkontrollierte Studien für einen historischen Vergleich geeignet sein können (s. Suchstrategie Anhang 4-A).

Es wurden 1870 Publikationen identifiziert, von denen 590 als Dubletten ausgeschlossen wurden. Nach Titel- und Abstract-Screening verblieben 64 Publikationen, deren Volltexte beschafft wurden. Sechs Publikationen wurden als relevant eingestuft, diese entsprechen sechs Einzelstudien bzw. fünf Einzelstudien und einer Extensionsstudie.

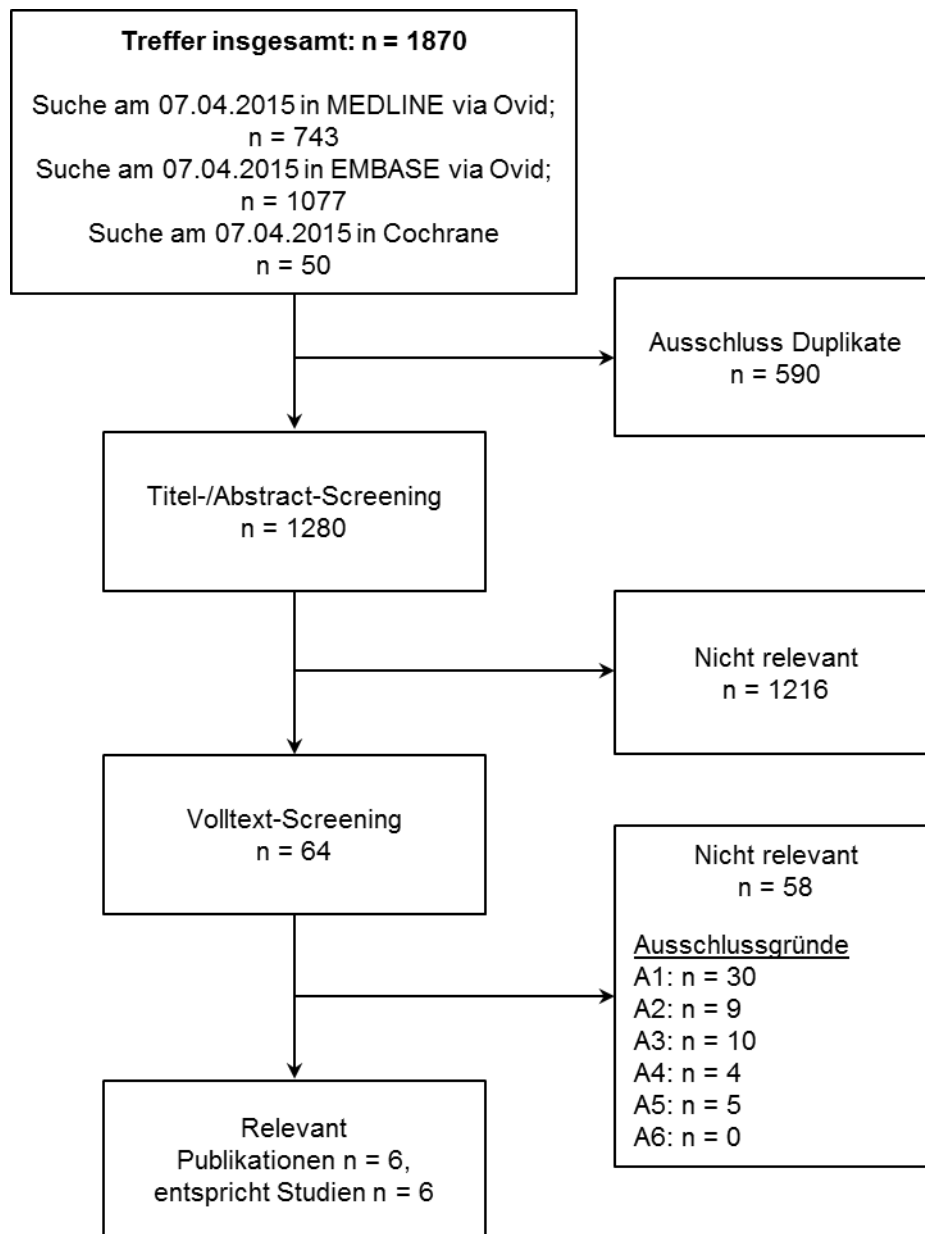


Abbildung 4-7: : Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit der Intervention LDL-Apherese für weitere Untersuchungen

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert

wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-25: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
Studien, die im Rahmen eines Vorher-Nachher-Vergleichs berücksichtigt werden				
AEGR-733-005/ UP1002 (Phase 3)	clinicaltrials.gov [41] EU-CTR [42] ICTRP [43, 44]	ja	ja	abgeschlossen
AEGR-733-012 (Extension)	clinicaltrials.gov [45] EU-CTR [46] ICTRP [47, 48]	ja	nein	abgeschlossen
Evidenz für LDL-Apherese im Anwendungsgebiet HoFH (historischer Vergleich)				
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.				
Weitere Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel				
AEGR-733-025 (LOWER)	clinicaltrials.gov [49] ICTRP [50]	ja	nein	laufend, jährliche Berichte
AEGR-733-24 (Medikamenten- interaktion)	clinicaltrials.gov [51] ICTRP [52]	ja	nein	abgeschlossen
AEGR-733-29 (Medikamenten- interaktion)	clinicaltrials.gov [53] ICTRP [54]	ja	nein	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Die Recherchen in den klinischen Studienregistern wurden am 03. bis 06. April 2015 durchgeführt. Die Dokumentation der Suchstrategie und Suchtreffer bzw. ausgeschlossenen Studien befindet sich in Anhang 4-B und Anhang 4-D.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-26: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
Studien, die im Rahmen eines Vorher-Nachher-Vergleichs berücksichtigt werden						
AEGR-733-005/UP1002	ja	ja	nein	ja [55]	ja [41-44]	ja [39]
AEGR-733-012	ja	ja	nein	ja ¹ [56, 57]	ja [45-48]	ja ² [58]
Evidenz für LDL-Aphese im Anwendungsgebiet HoFH (historischer Vergleich)						
Bosch et al. (2006)	nein	nein	ja	nein	nein	ja [59]
Di Minno et al. (1990)	nein	nein	ja	nein	nein	ja [60]
Gordon et al. (1992)	nein	nein	ja	nein	nein	ja [61]
Gordon et al. (1998)	nein	nein	ja	nein	nein	ja [36]
Graesdal et al. (2012)	nein	nein	ja	nein	nein	ja [37]

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Koga et al. (1999)	nein	nein	ja	nein	nein	ja [62]
Weitere Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
AEGR-733-025 (LOWER)	nein ³	ja	nein	nein ⁴ [63]	ja [49, 50]	nein
AEGR-733-024	nein ⁵	ja	nein	ja [64]	ja [51, 52]	nein
AEGR-733-029	nein ⁵	ja	nein	ja [65]	ja [53, 54]	nein
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. ¹⁾ Es liegen sowohl der Interims-Studienberichtes nach Woche 126 als auch der finale Studienbericht vor. ²⁾ Eine Volltextpublikation liegt nicht vor, es wird daher ein publiziertes Konferenzabstract zitiert. ³⁾ LOWER: <i>Lomitapide Observational Worldwide Registry</i>, diese Beobachtungsstudie wurde im Rahmen der Zulassung unter Exceptional Circumstances initiiert. ⁴⁾ Das Register sieht eine jährliche Auswertung in Form eines Studienberichts vor. Dieser wird erst Juli 2015 vorliegen und wird entsprechend nachgereicht. Die dort aufbereiteten Daten sind aber bereits im Dossier dargestellt und der erste jährliche Bericht von 2014 liegt vor. ⁵⁾ Diese beiden Studien stellen Phase 1-Medikamenteninteraktionsstudien dar, welche erst nach der Zulassung an gesunden Probanden durchgeführt wurden. Auf Grund der geringen Patientenzahl im Anwendungsgebiet HoFH und der Nennung dieser Studien im G-BA-Beschluss zur ersten Nutzenbewertung von 2014 werden die Sicherheitsdaten dieser Studien im Dossier dargestellt.						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-27: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studien, die im Rahmen eines Vorher-Nachher-Vergleichs berücksichtigt werden						
AEGR-733-005/UP1002 (Phase 3)	einarmig/ Baseline-kontrolliert, offen	Erwachsene HoFH-Patienten	Lomitapid (n = 29) (keine Randomisierung)	<u>78 Wochen Behandlung:</u> Wirksamkeitsphase 26 Wochen, Sicherheitsphase 52 Wochen; <u>Zzgl. Run-in</u> 6 Wochen vor dem Beginn der Behandlung, <u>Nachbeobachtung</u> 6 Wochen	Multinational (USA, Südafrika, Italien, Kanada) 12/2007 – 02/2010	Prozentuale mittlere Änderung in LDL-C von Woche 26 zu Baseline; Reduktion der LDL- Apherese-Frequenz (post hoc definiert); unerwünschte Ereignisse
AEGR-733-012 (Extension)	einarmig/ Baseline-kontrolliert, offen	Erwachsene HoFH-Patienten, die an AEGR-733-005/UP1002 teilgenommen haben	Lomitapid (n = 19) (einarmig)	Analyse nach 48 Wochen (Woche 126). Die Studie blieb aktiv in jedem Land bis die lokale Behörde eine Entscheidung hinsichtlich der Zulassung getroffen hat. Die maximale Behandlungsdauer lag bei 5,7 Jahren.	Multinational (USA, Südafrika, Italien, Kanada) 10/2009 – 12/2014	Prozentuale mittlere Änderung in LDL-C bei maximal tolerierter Dosis von Woche 126 zu Baseline (AEGR-733-005/UP1002); unerwünschte Ereignisse (Langzeitsicherheit)
Evidenz für LDL-Apherese im Anwendungsgebiet HoFH						
Bosch et al. (2006)	unkontrollierte, offene Beobachtungsstudie	Erwachsene HoFH-Patienten (Teilpopulation)	DALI-Apherese (HoFH: n = 10) (n = 158 Patienten insg.)	5 Jahre Follow-up (im Mittel 25 ± 16 Monate je Patient)	Deutschland und Österreich (28 Zentren) 01/1997 – 03/2002	Langzeit- Wirksamkeit und - Sicherheit der DALI- Apherese;

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Wirksamkeitsziel: ≥ 60 % LDL-C- Reduktion je Session
Di Minno et al. (1990)	kontrolliert, offen	HoFH-Patienten (Alter 14 – 30) (Kontrollgruppe: gesunde Probanden)	LDL-Apherese (HoFH: n = 5) [Kontrollgruppe ohne Be- handlung: n = 10]	5 Monate	keine Angabe (vor 1990)	Plasmakonzentrationen von t-PA und PAI, Blutplättchenaggregation (in vitro) und PCA-Expression durch Monozyten; LDL-C-Reduktion durch LDL-Apherese
Gordon et al. (1992)	kontrolliert, randomisiert für HeFH-Patienten, aber alle HoFH-Patienten wurden mit LDL-Apherese behandelt – daher unkontrolliert für HoFH-Patienten	HoFH-Patienten (Mittleres Alter aller Patienten 24 Jahre) (Teilpopulation) (Kontrollgruppe: HeFH-Patienten)	LDL-Apherese (DSA) (HoFH: n = 10) (von ins. 64 Patienten) [HeFH: Kontrollgruppe ohne Behandlung (n = 9) LDL-Apherese (n = 45)]	<u>Screening</u> 6 Wochen (ohne LDL-Apherese); <u>Behandlung</u> 18 Wochen; <u>Rebound-Phase</u> 4 Wochen (ohne LDL-Apherese)	keine Angabe (vor 1992) multizentrisch, USA	Akute Reduktion des LDL-C und mittlere Reduktion über die Zeit nach LDL-Apherese-Behandlung; unerwünschte Ereignisse
Gordon et al. (1998)	unkontrolliert, offen (Extensionsstudie zu Gordon et al. (1992))	HoFH-Patienten (Mittleres Alter aller Patienten 24 Jahre) (Teilpopulation)	LDL-Apherese (DSA) (HoFH: n = 10)	einschließlich der 22-wöchigen Phase von Gordon et al. (1992): 5 Jahre	keine Angabe (Start vor 1992, Ende vor 1998) multizentrisch, USA	Akute Reduktion des LDL-C und mittlere Reduktion über die Zeit nach LDL-Apherese-

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		(Kontrollgruppe: HeFH-Patienten)	[HeFH: LDL-Apherese (n = 39)]			Behandlung, unerwünschte Ereignisse
Graesdal et al. (2012)	unkontrollierte, offene Beobachtungsstudie	HoFH-Patienten (zum Zeitpunkt des Beginns der Behandlung waren 5 Patienten < 18 Jahre)	LDL-Apherese (n = 7)	Behandlung mit LDL- Apherese von 1 – 24 Jahre, Langzeit-Follow-up seit 1998 (4 Jahre)	1998 – 2012, Norwegen	Lipidwerte vor und nach LDL-Apherese- Behandlung; Lebensqualität (SF-36); Unerwünschte Ereignisse;
Koga et al. (1999)	Offene, kontrollierte 2-armige Studie für HeFH, aber alle HoFH-Patienten wurden mit LDL- Apherese behandelt	Erwachsene HoFH- Patienten (Teilpopulation) (Kontrollgruppe: HeFH-Patienten)	LDL-Apherese (DSA) (HoFH: n = 2) (von insg. 11 Patienten) [Lipidsenkende medikamentöse Therapie nur HeFH, n = 9]	Pro Patient 5 – 11 Jahre (7,8 Jahre im Mittel)	keine Angabe, vor 1999 Japan	Langzeiteffekt von LDL-Apherese auf Atherosklerose (Plaque-Bildung); LDL-C-Änderung (akut und über die Zeit)
Weitere Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
AEGR-733- 025 (LOWER)	Offene, einarmige Beobachtungsstudie/ Register	HoFH-Patienten, die Lomitapid erhalten	Lomitapid Derzeit: n = 84 rekrutiert, n = 78 aktuell (Stand März 2015)	FDA: 10 Jahre EMA: mind. 10 Jahre, kein geplantes Studienende aktuell: 51 % der Patienten hatten eine Lomitapid- Expositionszeit	Multinational (derzeit teilnehmende Ärzte in USA, Kanada, Italien, Niederlande, Taiwan; Patienten bisher aus den USA und Niederlande)	Leberauffälligkeiten, gastrointestinale Ereignisse, Tumore, Blutgerinnungs- störungen, kardio- vaskuläre Ereignisse, Tod;

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				zwischen 12 und 24 Monaten	03/2014 (erster Patient), laufend	Serumlipidwerte (u. a. LDL-C)
AEGR-733-024 (Phase 1)	Offene, randomisierte, 2-armige Medikamenten- interaktionsstudie	Gesunde Probanden	Lomitapid + Atorvastatin (gleichzeitig): (n = 16) Lomitapid + Atorvastatin (12h zeitversetzt) (n = 16)	22 Tage	Covance Clinical Research Unit, Dallas, Texas, USA 01/2014 – 03/2014	Effekt von Atorvastatin auf die Pharmakokinetik von Lomitapid und dessen Metaboliten; Unerwünschte Ereignisse
AEGR-733-029 (Phase 1)	Offene, randomisierte, 2-armige Medikamenten- interaktionsstudie	Gesunde Probanden	Lomitapid Ethinylestradiol/ Norgestimat (gleichzeitig): (n = 16) Lomitapid + Ethinylestradiol/ Norgestimat (12h zeitversetzt) (n = 16)	29 Tage	Covance Clinical Research Unit, Dallas, Texas, USA 02/2014 – 04/2014	Effekt von Ethinylestradiol/ Norgestimat auf die Pharmakokinetik von Lomitapid und dessen Metaboliten; Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-28: Charakterisierung der Interventionen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Studien, die im Rahmen eines Vorher-Nachher-Vergleichs berücksichtigt werden			
AEGR-733-005/ UP1002	Run-in (ohne Lomitapid) Gleichbleibende mLLT ¹ ± Apherese ²	Lomitapid <u>Wirksamkeitsphase</u> Lomitapid (1x tägl., oral, Titration je nach Verträglichkeit von 5 mg bis zur maximalen Dosis von 60 mg (5 mg oder 20 mg Kapseln); Titration in Intervallen von 10, 20 und 40 mg sowie 2, 4, 4 und 12 Wochen. Im Ausnahmefall konnte auch 80 mg verabreicht werden.) + mLLT (entsprechend der Run-in- Phase) ± Apherese (entsprechend der Run-in- Phase) <u>Sicherheitsphase</u> Lomitapid (1x tägl., oral, Dosierung entsprechend der individuellen Höchst-dosis der Wirksamkeitsphase) + mLLT (entsprechend der Run-in- Phase, die mLLT konnte bei Erreichen von Zielwerten unter Beurteilung des zuständigen Arztes verändert werden) ± Apherese (Intervall durfte unter den gleichen Bedingungen wie mLLT verringert werden)	Vorbehandlung Bei den Patienten lag bereits eine individuelle lipidsenkende Therapie (diätisch, medikamentös und ggf. mit Apherese) vor und diese sollten sie bis Ende der Wirksamkeitsphase stabil beibehalten (stabil für mind. 6 Wochen vor Behandlungsbeginn). Die Diät-Empfehlungen entsprachen einer streng fettarmen Diät.

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
AEGR-733-012 (Extension)	Lomitapid mLLT ¹ (entsprechend AEGR-733-005/UP1002 konnte die mLLT bei Erreichen von Zielwerten unter Beurteilung des zuständigen Arztes verändert werden) ± Apherese ² (Intervall durfte unter den gleichen Bedingungen wie mLLT verringert werden) + Lomitapid (1x tägl., oral, Dosierung entsprechend der individuellen Höchstdosis der Studie AEGR-733-005/UP1002; eine Dosisänderung war möglich, diese durfte aber nie die individuelle Höchstdosis überschreiten)		Vorbehandlung/Begleittherapie Die Patienten haben an Studie AEGR-733-005/UP1002 teilgenommen und haben ihre individuelle lipidsenkende Therapie beibehalten, durften diese aber je nach Zielwerterreichung (100 mg/dL) und Einschätzung des zuständigen Arztes verändern.
Evidenz für LDL-Apherese im Anwendungsgebiet HoFH			
Bosch et al. (2006)	DALI-Apherese, Frequenz, Auswahl der DALI-Konfiguration (DALI 500, 750, 1000 oder 1250) und das gefilterte Blutvolumen wurden individuell bestimmt.		Vorbehandlung/Begleittherapie Individuelle lipidsenkende Begleitmedikation.
Di Minno et al. (1990)	HoFH-Patienten LDL-Apherese alle zwei Wochen mit Liposorber LA-15, Kanegafuchi (Adsorption an Dextransulfat (DSA)). Analyse von 36 ml pro Patient pro Behandlung.	Gesunde Probanden keine Behandlung	Vorbehandlung/Begleittherapie Fettarme Diät (nur HoFH-Patienten)
Gordon et al. (1992)	HoFH-Patienten (relevante Population) LDL-Apherese LDL-Apherese wurde mittels Libosorber LA-15 (DSA) durchgeführt. In den ersten 6 Wochen nach Screening-Phase wurde die Apherese alle 2 Wochen mit einem Totalvolumen von 400 mL pro Behandlung durchgeführt und anschließend in der Frequenz individuell angepasst, um im Mittel LDL-C-Werte von 160 mg/dL zu erhalten (HoFH).	HeFH-Patienten keine Behandlung	HeFH-Patienten LDL-Apherese Vorbehandlung/Begleittherapie 6-Wochen Screening-Phase: Stabilisierung von fettarmer Diät und individuell tolerierte mLLT (wurde über den Rest der Studie bei allen Gruppen beibehalten)

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungsscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Gordon et al. (1998)	Alle Patienten wurden mit LDL-Apherese behandelt; ehemalige Patientengruppen und Vorbehandlung s. Gordon et al. (1992)		Vorbehandlung/Begleittherapie s. Gordon et al. (1998): Fettarme Diät und individuell tolerierte mLLT
Graesdal et al. (2012)	LDL-Apherese alle 2 Wochen (Beobachtungsstudie)		Vorbehandlung/Begleittherapie Fettarme Diät und individuell tolerierte mLLT
Koga et al. (1999)	HoFH (relevante Population) LDL-Apherese alle 2 Wochen Die LDL-Apherese wurde mittels Liposorber (Kaneka Corporation) durchgeführt (DSA).	HeFH (schwer) LDL-Apherese alle 2 Wochen HeFH (mild) keine Behandlung	Vorbehandlung/Begleittherapie Fettarme Diät und konventionelle lipidsenkende Therapie (individuell)
Weitere Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel			
AEGR-733-025 (LOWER)	Lomitapid mLLT (individuell, nach Ermessen des Arztes) ± Apherese (individuelles Behandlungs-Intervall) + Lomitapid (1x tägl., oral, Titration je nach Verträglichkeit von 5 mg bis zur maximalen Dosis von 60 mg (die maximale Dosis während der Studie betrug 40 mg))		Vorbehandlung/Begleittherapie Die Patienten haben ihre individuelle lipidsenkende Therapie (diätisch, medikamentös und ggf. mit Apherese) beibehalten.
AEGR-733-024	Lomitapid <u>Gleichzeitige Gabe:</u> Tag 1: 1x oral 20 mg Lomitapidkapsel abends, Tag 11 – 21: täglich abends 80 mg Atorvastatin, Tag 15: Direkt nach Gabe von Atorvastatin, oral 1x 20 mg Lomitapidkapsel <u>12h versetzte Gabe:</u> Tag 1: 1x oral 20 mg Lomitapidkapsel abends, Tag 12 – 22: täglich morgens 80 mg Atorvastatin, Tag 15: Abends oral 1x 20 mg Lomitapidkapsel		Nicht zutreffend.
AEGR-733-029	Lomitapid <u>Gleichzeitige Gabe:</u> Tag 1: 1x oral 20 mg Lomitapidkapsel abends, Tag 8 – 28: täglich abends EE/Norgestimat, Tag 22: direkt nach Gabe von EE/Norgestimat oral 1x 20 mg Lomitapidkapsel		Nicht zutreffend.

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
	<u>12h versetzte Gabe:</u> Tag 1: 1x oral 20 mg Lomitapidkapsel abends, Tag 9 – 29: täglich morgens EE/Norgestimat, Tag 22: Abends oral 1x 20 mg Lomitapidkapsel		
n: Anzahl der Patienten; EE: Ethinylestradiol; h: Stunde(n); mLLT: maximal tolerierte lipidsenkende Therapie (medikamentös) ¹⁾ Die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie (mLLT) war individuell unterschiedlich, alle Patienten erhielten mind. eine weitere Medikation zur Lipidsenkung (meist Statine) oder Apherese. Näheres zur mLLT siehe Tabelle 4-29. ²⁾ Apherese wurde in individuell unterschiedlichen Intervallen angewandt.			

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vorher-Nachher-Vergleich)

Studien, die im Rahmen eines Vorher-Nachher-Vergleichs berücksichtigt werden		
Studie (ausgewertete Population) Gruppe	AEGR-733-005/UP1002 ¹ (ITT-Population) Lomitapid	AEGR-733-012 ¹ (Safety-Population) Lomitapid
n	29	19
Alter Jahre (SD)	30,7 (10,6)	30,4 (11,7)
Geschlecht w/m (%)	44,8 / 55,2	47,4 / 52,6
Kaukasier n (%)	25 (86,2)	17 (89,5)
Gewicht MW kg (SD)	73,5 (18,1)	69,5 (13,6)
BMI kg/m ² (SD)	25,8 (5,4)	25,2 (5,9)
mLLT zu Baseline n (%)	Baseline	Baseline / ab Woche 78²
Statine	27 (93,1)	19 (100) / 16 (84,2)
Ezetimib ³	22 (75,9)	16 (84,2) / 13 (68,4)
Gallensäurebinder	1 (3,4)	1 (5,3) / 0 (0,0)
Nikotinsäure	3 (10,3)	2 (10,5) / 0 (0,0)
Fibrate	1 (3,4)	1 (5,3) / 0 (0,0)
Apherese zu Baseline n (%)	18 (62,1) ⁴	9 (47,0) / 6 (31,6) ⁵
LDL-Apherese zu Baseline n (%)	10 (55,6) ⁴	3 (15,8)
LDL-C-Werte zu Baseline ⁷ MW mg/dL (SD)	336,45 (113,5)	342,8 (125,9)
HoFH-Diagnose genetisch bestätigt n (%)	29 (100)	29 (100)
Patienten mit Xanthomen (%)	14 (48)	6 (32)
Anzahl Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen vor der Studie n (%) ⁶	27 (93,1)	15 (79)
Patienten mit ≥ 1 koronaren Arterienbypass vor der Studie n (%)	10 (35)	6 (32)

n: Anzahl der Patienten; w: weiblich; m: männlich; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; ITT: *Intention to treat*; mLLT: individuelle maximale lipidsenkende Therapie; BMI: Body Mass Index; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; HoFH: Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

¹⁾ Da ein Vorher-Nachher-Vergleich durchgeführt wird, sind die Charakteristika der Studienpopulation in beiden betrachteten Gruppen (Run-in versus Behandlung) identisch.

²⁾ Die Baseline-Werte der Studie AEGR-733-012 (n=23) waren die gleichen wie bei AEGR-733-005/UP1002 (n=29). Ergänzend werden die Anteile der Patienten während der Studie AEGR-733-012 hinter dem Schrägstrich angegeben.

³⁾ Ezetimib wird entsprechend der Fachinformation zusätzlich zu Statinen eingesetzt.

⁴⁾ 6 Patienten (33 %) wurden mit Plasmapherese und 10 Patienten (56 %) mit LDL-Apherese behandelt und bei 2 Patienten (11 %) gab es keine Angabe zur Art der Apherese. Diese Methoden werden im Rahmen des Dossiers gemeinsam als Apherese betrachtet. Die Frequenz der Apherese-Behandlungen war individuell unterschiedlich und lag zum Zeitpunkt der Baseline-Messung im Mittel bei 1,4 Mal pro 4 Wochen.

⁵⁾ 3 Patienten (16 %) wurden während AEGR-733-012 mit Plasmapherese und 3 Patienten (16 %) mit LDL-Apherese behandelt. Diese Methoden werden im Rahmen des Dossiers gemeinsam als Apherese betrachtet. Die Frequenz der Apherese-Behandlungen war individuell unterschiedlich und lag zu Baseline bei 1,4x in 4 Wochen, an Woche 126 bei 0,7x und an Woche 258 bei 0,3x pro 4 Wochen.

⁶⁾ 35 % der Patienten hatten Herzgeräusche, 28 % erlitten bereits eine Angina pectoris, 24 % zeigten Fetteinlagerung des Auges (Arcus lipoides), 24 % wiesen Erkrankungen der Herzkranzgefäße vor und 21 % hatten Bluthochdruck.

⁷⁾ Da AEGR-733-012 die Extensionsstudie zu AEGR-733-005 darstellt, beziehen sich beide Studie auf den gleichen Baseline-Zeitpunkt (Woche 0 und 1 von Studie AEGR-733-005). Die unterschiedlichen Werte für LDL-C beruhen auf den verschiedenen Populationen: AEGR-733-005 betrachtet die ITT-Population (n = 29), wohingegen bei AEGR-733-012 dem Baseline-Wert die Safety-Population (n = 19) zugrunde gelegt wird. Für die Woche 126-Completers-Population (n=17) lag ein Baseline-Wert von 355,6 mg/dL (127,14) vor.

Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Evidenz für LDL-Apherese im Anwendungsgebiet HoFH)

Evidenz für LDL-Apherese im Anwendungsgebiet HoFH						
Studie (Jahr der Veröffentlichung)	Bosch (2006)	Di Minno (1990)	Gordon (1992) ³	Gordon (1998) ³	Graesdal (2012)	Koga (1999)
Gruppe	alle P.	HoFH	HoFH	HoFH	HoFH	HoFH
Anzahl der Patienten n ¹	n.a. ²	5 HoFH	10 HoFH	10 HoFH	7 HoFH	2 HoFH
Mittleres Alter in Jahre (SD)	n.a.	n.a.	24	24	18 (16) ⁴	35
Geschlecht w/m (%)	n.a.	n.a.	7/3 (70/30)	7/3 (70/30)	2/5 (29/71)	0/2 (0/100)
Kaukasier n (%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Gewicht MW kg (SD)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
BMI kg/m ² (SD)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
mLLT zu Baseline ⁵ n (%)	n.a.	n.a.	10 (100)	10 (100)	7 (100)	2 (100)
Statine	-	-	7 (70)	7 (70)	7 (100)	2 (100)
Ezetimib	-	-	n.a.	n.a.	7 (100)	0 (0)
Gallensäurebinder	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	(0)
Nikotinsäure	-	-	3 (30)	3 (30)	0 (0)	0 (0)
Fibrate	-	-	n.a.	n.a.	0 (0)	0 (0)
Mittleres LDL- Apherese-Intervall, Tage (SD)	n.a.	14 (n.a.)	erste 6 Wochen: 14 (0), anschließend 11 (5)	11 (5)	7 (n.a.)	14 (n.a.)

Evidenz für LDL-Apherese im Anwendungsgebiet HoFH						
Studie (Jahr der Veröffentlichung)	Bosch (2006)	Di Minno (1990)	Gordon (1992) ³	Gordon (1998) ³	Graesdal (2012)	Koga (1999)
Gruppe	alle P.	HoFH	HoFH	HoFH	HoFH	HoFH
LDL-C-Werte zu Baseline ⁶ MW mg/dL (SD/SEM/Min-Max)	n.a.	620 (42,8)	447 (148)	447 (148)	704 ⁷ (592 – 1268)	619 (139) ⁸
HoFH-Diagnose genetisch bestätigt n (%)	n.a.	nein	nein	nein	ja	n.a.
Patienten mit Xanthomen (%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	7 (100)	n.a.
Anzahl Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen vor der Studie n (%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	2 (29)	2 (100)
Patienten mit ≥ 1 koronaren Arterienbypass vor der Studie n (%)	n.a.	n.a.	3 (30)	3 (30)	n.a.	1 (50)
n: Anzahl der Patienten; w: weiblich; m: männlich; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; mLLT: individuelle maximale lipidsenkende Therapie; BMI: Body Mass Index; n.a.: nicht angegeben Effektschätzer werden je nach Angabe in der Publikation berichtet und sind ggf. nicht einheitlich. ¹⁾ In den meisten Fällen stellen die HoFH-Patienten nur eine Teilpopulation der Studie dar. Sofern vorhanden, werden die Charakteristika der Teilpopulation HoFH berichtet. Liegen diese in der Publikation nicht vor, werden die Patientencharakteristika für die komplette Studienpopulation angegeben (zutreffend für Bosch et al. (2006)). ²⁾ Bei Bosch et al. wurden insgesamt 158 Patienten behandelt, aber es lagen nur von 93 Patienten (59 %) demographische Daten vor. Die Charakteristika der 10 HoFH-Patienten wurde nicht separat zur Gesamtpopulation berichtet, daher ist in der Tabelle „n.a.“ angegeben. Das mittlere Alter der 93 Patienten lag bei 47 Jahren (SD 14), das prozentuale Verhältnis zwischen weiblichen und /männlichen Patienten betrug 33/67 %. Für 73 Patienten lagen detaillierte Angaben zu der Begleitmedikation vor. 69 Patienten (94,5 %) erhielten mLLT zu Baseline (87,7 % Statine, 20,5 % Ezetimib, 12,3 % Fibrate). Das mittlere LDL-Apherese-Intervall lag bei 9,3 Tagen (SD 5,8) und der LDL-C-Wert zu Baseline 188 mg/dL (SD 77). 89,2 % zeigten Anzeichen koronarer Herzkrankheit und bei 33,3 % wurde bereits mind. 1 koronarer Arterienbypass vorgenommen. ³⁾ Es handelt sich bei Gordon et al. (1998) um die Extension der Studie Gordon et al. (1992). Alle HoFH-Patienten der Ursprungs-Studie sind in die Extensionsstudie eingetreten. ⁴⁾ Alter bei Beginn der Apherese-Behandlung. ⁵⁾ mLLT zu Studienbeginn (zum Zeitpunkt der ersten LDL-Apherese). ⁶⁾ Bei Graesdal et al. ist der LDL-C-Wert zum Zeitpunkt der Diagnose angegeben (komplett unbehandelte Patienten), bei allen anderen Publikationen ist der Wert vor der ersten LDL-Apherese-Behandlung angegeben (medikamentös behandelte Patienten). ⁷⁾ Median ⁸⁾ LDL-C-Wert unter konventioneller lipidsenkender Therapie vor Beginn der LDL-Apherese-Behandlung. Umrechnung: 1 mmol/L = 38,67 mg/dL (16 ± 3,6 mmol/L).						

Tabelle 4-31: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel I (LOWER)

Weitere Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel I							
Studie (Ausgewertete Population) Gruppe	AEGR-733-025 (LOWER) (alle rekrutierten Patienten) Lomitapid						
n	84						
HoFH-Diagnose/andere Diagnose (%) ¹	75/9 (89,3/10,7)						
Alter Jahre (SD)	55,4 (11,5)						
Geschlecht w/m (%)	53/31 (63,1/36,9)						
Kaukasier n (%)	74 (88,1)						
Gewicht MW ² kg (SD)	82,8 (19,0)						
BMI MW ² kg/m (SD)	29,99 (6,8)						
mLLT zu Beginn der Studie n (%)	75 (89,3)						
Statine insg.	55 (66)						
Statine	Atorva- statin	Fluva- statin	Lova- statin	Pita- vastatin	Prava- statin	Rosuva- statin	Simva- statin
	44 (52,4)	4 (4,8)	5 (6,0)	9 (10,7)	23 (27,4)	42 (50,0)	34 (40,5)
Ezetimib	25 (29,8)						
Gallensäurebinder	Colesevelam: 20 (23,8); Colestyramin: 4 (4,8); Colestipol: 2 (2,4)						
Nikotinsäure	17 (20,2)						
Fibrate	Fenofibrat: 11 (13,1); Gemfibrozil: 4 (4,8)						
Patienten mit Apherese n (%)	6 (7,1) ³						
Aktuelles Apherese-Intervall MW (SD)	21,8 (19,19)						
LDL-C-Werte bei Diagnose n MW mg/dL (SD)	24 282,4 (115,31)						
LDL-C-Werte zu Baseline n MW mg/dL (SD)	79 216,3 (76,92)						
HoFH-Diagnose genetisch bestätigt n (%)	0 (0) Die Diagnose wurde nach klinischen Kriterien und/oder der Familiengeschichte vorgenommen.						
Patienten mit Xanthomen (%)	8 (9,5)						
Anzahl Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankungen während der Studie n (%)	44 (52,4)						

Weitere Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel I	
Studie (Ausgewertete Population)	AEGR-733-025 (LOWER) (alle rekrutierten Patienten)
Gruppe	Lomitapid
Patienten mit ≥ 1 koronaren Arterienbypass vor der Studie n (%)	n.a.
n: Anzahl der Patienten; w: weiblich; m: männlich; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; mLLT: individuelle maximale lipidsenkende Therapie; BMI: Body Mass Index ¹⁾ 1 Patient litt unter Dyslipidämie mit Statin-Intoleranz, bei 2 Patienten wurde Dyslipidämie diagnostiziert, 1 Patient hatte HeFH, 1 Patient hatte die Diagnose „Pure Hypercholesterinämie“, 1 Patient hatte Typ IIA familiäre Dyslipidämie, 1 Patient hatte schwere Dyslipidämie, 1 Patient litt unter schwerer Dyslipidämie mit Intoleranz gegen über allen Cholesterin-Medikamenten und 1 Patient war Compound heterozygot für Typ IIA Hyperlipidämie (dies wurde als HoFH gewertet). ²⁾ Für Gewicht und BMI lagen nur Daten von 80 Patienten vor. ³⁾ 11 Patienten (13,1 %) wurden mit LDL-Apherese behandelt, 1 Patient (1,2 %) mit Plasmapherese. Die Apherese-Behandlung wurde bei einem mittleren Alter von 44,5 Jahren begonnen (SD 17,12). 6 Patienten (7,1 %) bekamen während der Studie Apherese, die anderen 6 Patienten hatten diese bei Studienbeginn beendet.	

Da bei den beiden Medikamenten-Interaktionsstudien AEGR-733-024 und AEGR-733-029 lediglich gesunde Probanden vorlagen, wurden für diese keine HoFH-spezifischen Patientencharakteristika, wie Begleitmedikation und kardiovaskulärer Status berichtet (Tabelle 4-32).

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel II (AEGR-733-024 und AEGR-733-029)

Weitere Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel II							
Studie Gruppe	n	Alter Jahre (SD)	Geschlecht w/m (%)	Rasse n (%)		Gewicht MW kg (SD)	BMI (kg/m ²) (SD)
				Kaukasier	andere		
AEGR-733-024							
Gleichzeitige Anwendung ¹	16	41 (9,1)	8/8 (50/50)	8 (50)	8 (50)	76,4 (9,24)	26,5 (2,55)
12 h versetzte Anwendung ¹	16	39 (9,5)	8/8 (50/50)	13 (81,3)	3 (18,8)	73,0 (10,88)	26,4 (2,76)
AEGR-733-029							
Gleichzeitige Anwendung ²	16	30 (6,4)	16/0 (100/0)	7 (43,8)	9 (56,3)	64,7 (8,17)	24,7 (2,87)
12 h versetzte Anwendung ²	16	29 (5,7)	16/0 (100/0)	5 (31,3)	11 (68,8)	68,1 (12,51)	25,6 (3,34)
n: Anzahl der Patienten; w: weiblich; m: männlich; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; BMI: Body Mass Index; h: Stunde(n)							
¹⁾ Anwendung von Lomitapid und Atorvastatin (gleichzeitig oder 12h voneinander versetzt)							
²⁾ Anwendung von Lomitapid und Ethinylestradiol/Norgestimat (gleichzeitig oder 12h voneinander versetzt)							

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Studien, die im Rahmen eines Vorher-Nachher-Vergleichs berücksichtigt werden (AEGR-733-005/UP1002 und AEGR-733-012)

Die Zulassung unter *Exceptional Circumstances* basiert auf der einarmigen, offenen Phase 3-Studie (AEGR-733-005/UP1002), welche eine Einführungsphase (Run-in) miteinschließt (s. Tabelle 4-29). Dieses Baseline-kontrollierte Studiendesign wurde auf Grund der geringen Prävalenz von HoFH verwendet. So erlaubte das Design, dass eine maximale Anzahl an Patienten über einen langen Zeitraum mit Lomitapid behandelt werden konnte und dabei ausreichend Sicherheitsparameter erhoben wurden. Da die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte objektive Endpunkte darstellten, konnte der Behandlungseffekt mittels des Baseline-kontrollierten Designs verlässlich erhoben und beurteilt werden.

Studienpopulation der Studie AEGR-733-005/UP1002

Die Studie wurde mit 29 HoFH-Patienten durchgeführt, von denen 28 Patienten dokumentierte Defekte im LDL-R hatten und ein Patient unter dokumentierter ARH (Defekt im LDL-R-Adaptorprotein, s. Modul 3) litt. Die Patienten hatten ein Alter von circa 30 Jahren, waren zu 55 Prozent männlich und mehrheitlich kaukasischer Herkunft (86 %). Die Diagnose HoFH wurde vor Studieneintritt genetisch bestätigt und 48 % der Patienten wiesen Xanthome der Haut auf. Darüber hinaus zeigten 27 der 29 Patienten trotz maximaler lipidsenkender Therapie (s. Tabelle 4-29) Beweise signifikanter kardiovaskulärer Erkrankungen. So hatten sich 10 (34 %) der 29 Patienten beispielsweise vor Studieneintritt bereits mindestens einem koronaren Arterienbypass unterzogen. Fünf dieser Patienten waren zum Zeitpunkt des ersten Eingriffs jünger als 21 Jahre, einschließlich zweier Patienten, die erst acht Jahre alt waren. Der LDL-C-Wert zu Studienbeginn (Baseline) lag trotz individueller maximaler lipidsenkender Therapie im Mittel bei 336 mg/dL mit einem Minimum von 152 mg/dL und einem Maximum von 564 mg/dL. Keiner der Patienten erreichte somit zu Studienbeginn annähernd den von Leitlinien empfohlenen LDL-C-Zielwert von 100 mg/dL.

Die individuelle medikamentöse lipidsenkende Therapie der Patienten setzte sich aus Statinen (93 %), Ezetimib (76 %), Nikotinsäure (10 %), Gallensäurebindern (3,4 %) und Fenofibrat (3,4 %) zusammen. Von den 29 Patienten wurden zu Beginn der Run-in-Phase der Studie 27 Patienten (93 %) mit einer hohen Dosis an Statinen behandelt und 22 (76 %) zusätzlich mit Ezetimib. Die beiden Patienten, die keine Statine einnahmen, erhielten auch keine anderen lipidsenkenden Medikamente; sie wurden aber mit LDL-Apherese und daher nachweislich maximal behandelt. Die weiteren lipidsenkenden Medikamente wurden in Kombination mit Statinen und tlw. Ezetimib eingenommen. So wurde ein Patient mit einem Gallensäurebinder plus Statin, ein Patient mit Nikotinsäure in Kombination mit Statin, zwei Patienten mit Nikotinsäure in Kombination mit Statin und Ezetimib sowie ein Patient mit Fenofibrat plus Statin und Ezetimib behandelt. Über die Hälfte aller Patienten erhielt außerdem als nicht-

medikamentöse Therapie Apherese (18 Patienten, 62 %). Bei allen Patienten lag also eine individuell maximal tolerierte lipidsenkende Therapie vor (s. Modul 3).

Die Studienpopulation ist übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext. Es liegen mehrheitlich Studienteilnehmer kaukasischer Herkunft vor. Außerdem ist davon auszugehen, dass auch in Deutschland alle HoFH-Patienten im Erwachsenenalter maximal therapiert werden. Lediglich die Therapie mit Nikotinsäure ist in der EU nicht mehr zugelassen, dies trifft aber nur auf zwei von 29 Patienten (7 %) zu. Apherese ist außerdem in Deutschland weit verbreitet und ist daher nahezu für alle Patienten zugänglich, die Apherese tolerieren.

Studiendesign der Studie AEGR-733-005/UP1002: Run-in-Phase

Diese Studie wurde so konzipiert, dass zunächst eine mind. 6-wöchige Run-in-Phase stattfand. Während dieser Einführungs-Phase durfte die vor Studieneintritt bereits vorhandene, begleitende individuelle lipidsenkende Therapie (medikamentös und Apherese-Frequenz) nur zu Beginn optimiert und anschließend nicht mehr verändert werden. Zusätzlich wurden die Patienten angewiesen, eine Diät einzuhalten, die eine Energiezufuhr von < 20 % aus Fett vorschrieb. Gleichzeitig wurden sie dazu angehalten, Vitamin E und Fettsäuren als Nahrungsergänzungsmittel einzunehmen. Nach sechs Wochen stabiler lipidsenkender Therapie wurden die Baseline-Werte (Baseline: Mittelwert aus Woche 0 und 1) bestimmt und die 26-wöchige Wirksamkeitsphase mit Lomitapid-Behandlung wurde begonnen.

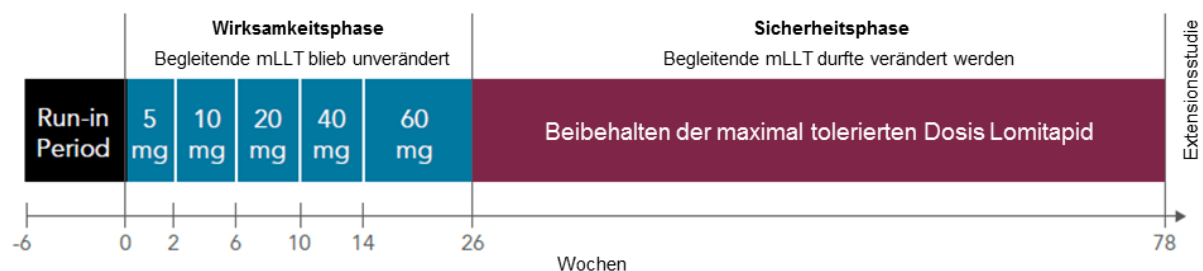


Abbildung 4-8: Studiendesign der Phase 3-Studie AEGR-733-005/UP1002

Studiendesign der Studie AEGR-733-005/UP1002: Wirksamkeitsphase

Während der Wirksamkeitsphase wurde die während der Run-in-Phase etablierte begleitende lipidsenkende Therapie beibehalten. Die Behandlung mit Lomitapid wurde mit 5 mg begonnen und für zwei Wochen stabil gehalten. Anschließend wurde die Dosis bei guter Verträglichkeit für einen Zeitraum von vier Wochen auf 10 mg erhöht. In 4-Wochen-Intervallen wurde dann auf die Dosisstärken 20, 40 und 60 mg auftitriert. In Ausnahmefällen, sofern die Patienten strenge Sicherheits- und Wirksamkeitskriterien erfüllten, konnte auch eine Dosisstärke von 80 mg eingenommen werden, dies war aber nur bei einem Patienten der Fall (ITT-Population). Die Lipidwerte wurden am Ende jeder Dosis Eskalation (Woche 2, 6, 10, 14 und 26) sowie an Woche 18 und 22 gemessen. Bei den 18 Patienten, die mit Apherese behandelt wurden (Intervall individuell meist zwischen 7 und 14 Tagen, im Mittel zu Baseline bei 1,4 Mal pro 4 Wochen; s. auch Subgruppenanalyse in Abschnitt 4.3.2.3.3.4.1), wurden die

Werte konsistent in einem gleichen Zeitraum vor dem Apherese-Zeitpunkt bestimmt, um den Rebound-Effekt der Apherese zu berücksichtigen.

Studiendesign der Studie AEGR-733-005/UP1002: Sicherheitsphase

Während der sich daran anschließenden Sicherheitsphase wurde die maximal tolerierte Lomitapid-Dosis beibehalten und nur bei Unverträglichkeit (nicht-tolerierbare Nebenwirkungen, insbesondere Hepatotoxizität und starker Gewichtsverlust) reduziert und ggf. wieder auftitriert. Die begleitende lipidsenkende Therapie konnte hingegen angepasst werden, sofern LDL-C-Zielwerte erreicht wurden. Die Lipidwerte wurden alle 10 Wochen erhoben (Woche 35, 46, 56, 66) und am Ende der Phase (Woche 78).

Nach Ende der Studie erfolgte eine 6-wöchige Nachbeobachtungsperiode (letzte Erhebung an Woche 84) oder der Eintritt in die Extensionsstudie AEGR-733-012.

Extensionsstudie AEGR-733-012

Während der Extensionsstudie AEGR-733-012 galten die gleichen Vorgaben wie in der Sicherheitsphase von AEGR-733-005: Die begleitende lipidsenkende Therapie durfte je nach Zielwerterreichung angepasst werden, wohingegen die Lomitapid-Dosis nur bei Unverträglichkeit reduziert und ggf. wieder auftitriert werden durfte.

Von den 23 Patienten, die AEGR-733-005 planmäßig an Woche 78 beendet haben, wurden 19 in die Extensionsstudie eingeschlossen und erhielten mind. eine Dosis Lomitapid (Safety-Population). 17 Patienten beendeten die Studie an Woche 126 (Woche 126 Completers-Population). Diese Patienten hatten ein Alter von circa 30 Jahren und waren mehrheitlich Kaukasier (90 %).

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Wie oben beschrieben, ist die Studienpopulation einschließlich deren Begleittherapie auf Deutschland übertragbar. Das Behandlungsschema zur Auftitrierung von Lomitapid entspricht der Zulassung in Deutschland.

Fazit: Evidenz für LDL-Apherese im Anwendungsgebiet HoFH

Im Rahmen von Vorher-Nachher-Vergleichen dienen die Patienten also sich selbst als Kontrolle. Hierbei werden drei verschiedene Vergleichsoptionen durchgeführt, um die Wirksamkeit von Lomitapid aufzuzeigen (Abbildung 4-9):

Option A) Die stabilen LDL-C-Werte nach der 6-wöchigen Run-in-Phase (Baseline, ③) werden mit den LDL-C-Werten nach Beenden der Wirksamkeitsphase (Woche 26, ④) und zusätzlich an Woche 78 (Ende der Studie, ⑤) und Woche 126 (Extensionsstudie, ⑥) verglichen. Hierbei liegen kontinuierliche Ergebnisse vor.

Option B) Die LDL-C-Reduktion während der Run-in-Phase („Vorher“) wird mit der LDL-C-Senkung in der Wirksamkeitsphase („Nachher“) verglichen. Hierbei liegen sowohl kontinuierliche Ergebnisse (Behandlungsdifferenzen) als auch Responder-Analysen vor.

Option C) Es wurden die historischen LDL-C-Werte der Patienten der Studie AEGR-733-005/UP1002 ermittelt, die vor dem Beginn der ersten LDL-Apherese-Behandlung vorlagen. Mittels dieser Werte wird die Wirksamkeit der LDL-Apherese von Beginn der Behandlung bis zum Ende der Run-in-Phase mit der Wirksamkeit von LDL-Apherese und Lomitapid (Beginn der LDL-Apherese bis Ende der Wirksamkeitsphase) verglichen.

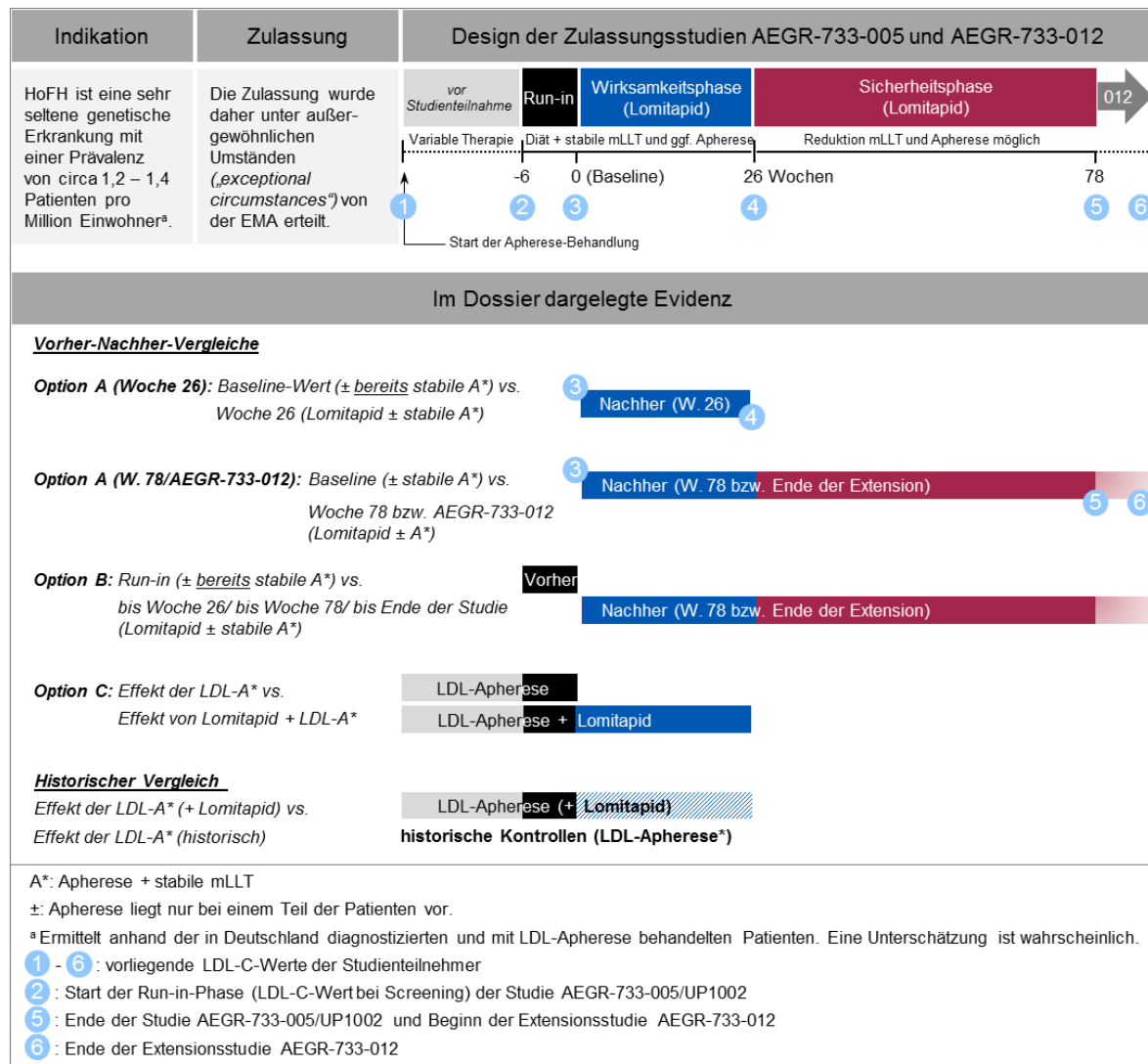


Abbildung 4-9: Vorliegende Evidenz für das zu bewertende Arzneimittel im Anwendungsgebiet HoFH.

Historischer Vergleich

Die Ergebnisse der oben beschriebenen Studie AEGR-733-005/UP1002 (bzw. AEGR-733-012) beinhalten keine Aussage zur Wirksamkeit der LDL-Apherese-Behandlung der Patienten, da die Patienten bereits zu Studienbeginn mit LDL-Apherese behandelt wurden. Option C der Vorher-Nachher-Vergleiche versucht die LDL-C-Reduktion mittels LDL-Apherese in der Studie AEGR-733-005/UP1002 zu quantifizieren. Um die Validität dieser

Quantifizierung zu prüfen, wurde zusätzlich ein historischer Vergleich durchgeführt, mittels dessen die Wirksamkeit der LDL-Apherese in der Studie mit deren Wirksamkeit in den historischen Kontrollen verglichen wurde, um so erneut den additiven Effekt von Lomitapid in der Studie AEGR-733-005/UP1002 zu bekräftigen (Abbildung 4-9, historischer Vergleich).

Hierfür wurden sechs Studien im Anwendungsgebiet HoFH identifiziert, welche mittlere LDL-C-Werte und/oder unerwünschte Ereignisse bei vergleichbaren Populationen bei regelmäßiger Anwendung von LDL-Apherese erhoben haben. Insbesondere musste ein Baseline-Wert vorliegen, der vor dem Beginn der ersten LDL-Apherese-Behandlung bestimmt wurde, um die Wirksamkeit der LDL-Apherese bei HoFH-Patienten aufzeigen zu können.

Studienpopulation

In der Lomitapid-Studie AEGR-733-005/UP1002 waren alle Patienten erwachsen und die Diagnose HoFH wurde genetisch bestätigt. Die LDL-Apherese-Studien wurden hingegen zum Teil an einer gemischten Population durchgeführt, die sowohl HoFH als auch HeFH-Patienten beinhaltete. Für Bosch et al. sind hierbei nur Angaben über die Gesamtpopulation verfügbar, wohingegen die anderen Publikationen Angaben speziell für die HoFH-(Teil) Population berichteten. Die Diagnose HoFH wurde nur bei Graesdal et al. genetisch bestätigt; in den anderen Publikationen wurde eine klinische Diagnose vorgenommen oder die Methode der Diagnose nicht berichtet (Bosch et al.). Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Publikationen alle erwachsen. Da es sich überwiegend um Beobachtungsstudien handelt, wurde die LDL-Apherese-Behandlung allerdings teilweise schon im Kindesalter begonnen (Graesdal et al., Di Minno et al.) und bei Gordon et al. wurde keine Angabe zum Alter einzelner Personen gemacht. Gewicht und BMI der Patienten wurden in keiner Publikation berichtet, dies ist bei der Krankheit HoFH aber auch wenig relevant. Die Studienpopulationen sind also hinsichtlich der demographischen Charakteristika nur eingeschränkt vergleichbar.

Die Patienten der Studie AEGR-733-005/UP1002 wurden bereits seit Jahren medikamentös lipidsenkend behandelt und erhielten schon zum Zeitpunkt des Screenings eine maximal tolerierte Therapie. Di Minno et al. machen hingegen keine Angaben zur lipidsenkenden Begleittherapie der Patienten. In allen anderen LDL-Apherese-Studien wurden über 90 % aller Patienten zum Zeitpunkt der ersten LDL-Apherese maximal lipidsenkend medikamentös behandelt. Wie auch bei AEGR-733-005/UP1002 nahm die Mehrheit der LDL-Apherese-Patienten zu Beginn der Studie bereits Statine. Lediglich bei Graesdal et al. beziehen sich die Baseline-LDL-C-Werte auf den Zeitpunkt der Diagnose und somit auf unbehandelte Patienten; bei allen anderen Studien wurden die Patienten zu Baseline bereits medikamentös lipidsenkend behandelt. So war der mittlere Baseline-LDL-C-Wert bei Graesdal et al. mit 704 mg/dL am höchsten und bei Bosch et al. mit 188 mg/dL am niedrigsten. Die anderen Werte lagen bei ungefähr 450 bzw. 620 mg/dL und waren somit entsprechend des Krankheitsbildes der HoFH trotz medikamentöser Behandlung stark erhöht. Bei AEGR-733-005/UP1002 waren die LDL-C-Werte zu Baseline mit im Mittel 336 mg/dL etwas geringer. Der Patient mit dem niedrigsten Wert lag bei 151 mg/dL und der individuelle Höchstwert betrug 637 mg/dL. Somit bewegten sich die LDL-C-Werte bei allen betrachteten Studien in ähnlichen Bereichen.

Das mittlere LDL-Apherese-Intervall der Patienten aller identifizierten LDL-Apherese-Studien lag bei 7 bis 14 Tagen.

AEGR-733-005/UP1002 wurde in den USA, Kanada, Südafrika und Europa durchgeführt. Zur Angabe der Herkunft der Studienteilnehmer der LDL-Apherese-Studien sind keine Angaben gemacht worden. Bosch et al. wurde mehrheitlich in Deutschland und Gordon et al. in den USA durchgeführt, Graesdal et al. in Norwegen und Koga et al. in Japan, wobei letztere Studie nur zwei HoFH-Patienten beinhaltete.

Insgesamt werden die Populationen der LDL-Apherese-Studien als ausreichend vergleichbar mit den Patienten in AEGR-733-005/UP1002 für die Durchführung eines historischen Vergleichs eingeschätzt. Diese Einschätzung ergibt sich auch aus der generell geringen Evidenzlage hinsichtlich der LDL-Apherese. Die Beurteilung der Aussagekraft des historischen Vergleichs befindet sich in Abschnitt 4.4.1.

Studiendesign

Keine der LDL-Apherese-Studien war verblindet. Dies ist auf die Methodik der LDL-Apherese zurückzuführen; diese ist invasiv und daher ist eine Schein-Behandlung ethisch schwer zu rechtfertigen. Bei Bosch et al. und Graesdal et al. handelt es sich um unkontrollierte Beobachtungsstudien. Di Minno et al., Gordon et al. (1992) und Koga et al. waren generell kontrolliert und randomisiert, allerdings bei letzteren beiden nur für HeFH-Patienten, welche nicht mit LDL-Apherese, sondern nur mit der regulären lipidsenkenden Therapie behandelt wurden. Bei Di Minno et al. lag eine Kontrollgruppe mit gesunden Probanden vor, welche ebenfalls nicht mit LDL-Apherese behandelt wurde und welche daher nicht relevant für die Wirksamkeit der LDL-Apherese bei HoFH-Patienten war. Die HoFH-Patienten wurden hingegen alle ausnahmslos mit LDL-Apherese behandelt. Die Extensionsstudie von Gordon et al. (1998) war ebenfalls nicht randomisiert, alle Patienten, einschließlich der HeFH-Patienten wurden mit LDL-Apherese behandelt.

Im Rahmen des hier dargestellten historischen Vergleichs werden lediglich die HoFH-Patienten der LDL-Apherese-Publikationen herangezogen. Für diese lag generell, wie oben beschrieben, keine Randomisierung vor. Die Beurteilung der Aussagekraft des historischen Vergleichs befindet sich in Abschnitt 4.4.1.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Patienten wurden vorwiegend mit Statinen lipidsenkenden behandelt, dieses Vorgehen entspricht der Therapie von Hypercholesterinämien und insbesondere HoFH in Deutschland. Das LDL-Apherese-Intervall lag zwischen 7 und 14 Tagen. In Deutschland ist keine festes Intervall für die Behandlung mit LDL-Apherese vorgesehen, aber ein bis zweimal pro Woche bzw. alle zwei Wochen gelten als üblich (s. Modul 3). Zur Angabe der Herkunft der Studienteilnehmer sind keine detaillierten Angaben gemacht worden, Gordon et al. wurde in den USA durchgeführt, Graesdal et al. in Norwegen und Koga et al. in Japan, wobei letztere nur zwei HoFH-Patienten waren. Daher ist in der Gesamtschau von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse des historischen Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Weitere Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**LOWER**

Das internationale Register LOWER (*Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry*) war eine Auflage der Zulassung unter *Exceptional circumstances* durch die EMA, um die Langzeitsicherheit und Wirksamkeit von Lomitapid in der klinischen Praxis darzulegen. Hierbei wird neben der Erhebung von Lipidwerten besonderer Fokus auf hepatische Nebenwirkungen, gastrointestinale Ereignisse, Tumore des Dünndarms, der Leber und des Pankreas sowie auf kolorektale Karzinome gelegt. Außerdem werden insbesondere Ereignisse, die mit Koagulopathie assoziiert sind, MACE-Ereignisse (*Major adverse cardiovascular events*) und Todesfälle erhoben. Darüber hinaus werden Schwangerschaften unter der Therapie mit Lomitapid dokumentiert und in einem separaten Register beobachtet (AEGR-733-027, *Pregnancy exposure registry* (PER)). Zusätzlich wird überprüft, ob die verschreibenden Ärzte sich an die Empfehlungen der Produktinformation und des zusätzlichen Schulungsmaterials halten.

Das Register stellt eine Beobachtungsstudie dar und beinhaltet Patienten, die innerhalb von 15 Monaten vor Einschluss in das Register die Therapie mit Lomitapid begonnen haben. Die Patienten, welche in der Beobachtungsstudie LOWER berichtet werden, erhielten Lomitapid begleitend zu ihrer individuellen lipidsenkenden Therapie, einschließlich Apherese. Sämtliche Therapieentscheidungen oblagen dem behandelnden Arzt des jeweiligen Patienten. Das Register wird außerhalb der EU für 10 Jahre ab dem 300. Patienten aktiv bleiben, innerhalb der EU gibt es keine Vorgaben für eine Mindestpatientenanzahl und keine zeitliche Begrenzung. Die teilnehmenden Zentren lagen zunächst in den USA, wurden aber auf Kanada, Taiwan und Europa ausgeweitet. Die jährliche Auswertung der Ergebnisse des Registers basieren immer auf dem 1. März jedes Jahres, die entsprechenden Berichte liegen jeweils im darauffolgenden Sommer vor.

Die Patienten kommen derzeit aus den USA und 1 Patient aus den Niederlanden und sind mehrheitlich kaukasischer Herkunft. Deren lipidsenkende Standard-Therapie besteht überwiegend aus Statinen (ggf. kombiniert mit Ezetimib, Gallensäurebindern oder Fibraten) und Apherese (aktuell 6 Patienten) in einem Intervall von 22 Tagen. Die Lomitapid-Dosis entspricht mit 5 bis 40 mg/dL der deutschen Fachinformation. Die Studienergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Für Deutschland würde lediglich ein höherer Anteil an Patienten, die mit LDL-Apherese behandelt werden, erwartet.

Medikamenteninteraktionsstudien

Der G-BA hat in seinen Tragenden Gründen zum Beschluss der ersten frühen Nutzenbewertung zu Lomitapid im Juni 2014 Studien benannt, die Aegerion nach Fristablauf darstellen sollte, da diese neue Informationen zum Arzneimittel liefern könnten. Die genannten Studien sind, neben LOWER, die beiden Medikamenten-Interaktionsstudien AEGR-733-024 und AEGR-733-029. Es handelt sich hierbei um zwei randomisierte, offene Phase 1-Studien, die nach Zulassung in der EU an jeweils 32 gesunden Probanden durchgeführt wurden, um den Einfluss von schwachen Cyp3A-Inhibitoren auf Lomitapid zu

untersuchen. Da die Studien sich nicht im Anwendungsgebiet befinden, sind sie generell nicht für die Nutzenbewertung relevant. Allerdings werden in den Studien neben der Pharmakokinetik auch Sicherheitsparameter erhoben und diese werden im Rahmen des Dossiers dargestellt, um den Anforderungen des G-BA gerecht zu werden und die bestmögliche Evidenz im Dossier darzulegen.

AEGR-733-024 untersucht innerhalb von 22 Tagen den Einfluss von Atorvastatin auf Lomitapid bei gleichzeitiger und bei um 12 Stunden versetzter Einnahme. Zunächst nahmen beide Probandengruppen eine Dosis Lomitapid am Abend (20 mg), sodass unerwünschte Ereignisse für Lomitapid allein erhoben wurden. 15 Tage später (Auswaschphase) nahmen sie abends die zweite Dosis (20 mg), die entweder gemeinsam mit Atorvastatin (abends) oder 12 Stunden nach Einnahme von Atorvastatin (morgens) eingenommen wurde. Atorvastatin (80 mg) wurde ab Tag 8 (abends) bzw. 9 (morgens) täglich eingenommen. Die Patienten wurden nach Geschlecht stratifiziert und hatten ein Alter von im Mittel 40 Jahren. Die Mehrheit (66 %) war kaukasischer Herkunft.

AEGR-733-029 untersucht innerhalb von 29 Tagen den Einfluss von Ethinylestradiol (EE)/Norgestimat auf Lomitapid unter dem gleichen Studiendesign wie AEGR-733-024. Die gemeinsame (bzw. um 12 h versetzte) Einnahme beider Medikationen fand an Tag 22 der Studie statt. Das Alter der ausschließlich weiblichen Probanden lag im Mittel bei 29 Jahren. 38 % der Teilnehmer waren kaukasischer Herkunft.

Wie oben beschrieben, handelt es bei den Studienteilnehmern dieser Studien sich um gesunde Probanden. Daher ist eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext für HoFH-Patienten nicht relevant. Die Mehrheit der Studienteilnehmer von AEGR-733-024 war allerdings kaukasischer Herkunft und die Einnahme von Lomitapid und der Cyp3A-Inhibitoren fand in beiden Studien zulassungskonform statt. Daher sind die Ergebnisse hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse mit großer Wahrscheinlichkeit auch auf die deutsche HoFH-Patientenpopulation übertragbar.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der Studien 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 4-33: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vorher-Nachher-Vergleich)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studien, die im Rahmen eines Vorher-Nachher-Vergleichs berücksichtigt werden							
AEGR-733-005/ UP1002	nicht zutreffend ¹	nicht zutreffend ¹	nein	nein	ja	ja	k.A. ²
AEGR-733-012 (Extension)	nicht zutreffend ¹	nicht zutreffend ¹	nein	nein	ja	ja	k.A. ²
Evidenz für LDL-Apherese im Anwendungsgebiet HoFH ³							
Bosch et al. (2006)	nicht zutreffend ¹	nicht zutreffend ¹	nein	nein	ja	ja	k.A. ²
Di Minno et al. (1990)	nicht zutreffend ⁴	nicht zutreffend ⁴	nein	nein	ja	ja	k.A. ²
Gordon et al. (1992)	unklar ⁵	unklar ⁵	nein	nein	ja	ja	hoch
Gordon et al. (1998)	nicht zutreffend ¹	nicht zutreffend ¹	nein	nein	ja	ja	k.A. ²
Graesdal et al. (2012)	nicht zutreffend ¹	nicht zutreffend ¹	nein	nein	ja	ja	k.A. ²
Koga et al. (1999)	nicht zutreffend ⁶	nicht zutreffend ⁶	nein	nein	ja	ja	k.A. ²
Weitere Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel							
AEGR-733-025 (LOWER)	nicht zutreffend ¹	nicht zutreffend ¹	nein	nein	ja	ja	k.A. ²
AEGR-733-024	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
AEGR-733-029	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
k.A.: Keine Angabe							
¹⁾ Nicht zutreffend, da eine einarmige, offene Studie vorliegt.							
²⁾ Das Verzerrungspotential kann nicht beurteilt werden, da keine randomisierte, kontrollierte Studie vorliegt.							
³⁾ Im Rahmen dieses Dossiers werden nur die Patientenpopulation herangezogen, welche die Diagnose HoFH trugen. Bei keiner der Studien waren die HoFH-Patienten randomisiert, lediglich zusätzlich Studienarme mit HeFH-Patienten waren zum Teil randomisiert.							
⁴⁾ Die 5 HoFH-Patienten wurden mit LDL-Apherese behandelt, der zweite Studienarm bestand aus 10 gesunden Probanden, welche nicht mit LDL-Apherese behandelt wurden. Daher konnte keine Randomisierung vorgenommen werden.							
⁵⁾ Die 10 homozygoten Patienten bei Gordon et al. erhielten alle LDL-Apherese. Die heterozygoten Patienten wurden in einem Verhältnis von 4:1 auf die beiden Behandlungsarme Apherese und keine Apherese randomisiert. Die Gruppenzuteilung und Verdeckung kann anhand der vorliegenden Publikation nicht beurteilt werden.							
⁶⁾ Es sind keine Angaben zur Randomisierung gemacht, daher muss von fehlender Randomisierung ausgegangen werden. Die für dieses Dossier relevanten 2 HoFH-Patienten waren generell nicht randomisiert, sondern wurden beide mit LDL-Apherese behandelt.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie AEGR-733-005 und dessen Extension AEGR-733-012 sind einarmige, offene, multizentrische Studien. Daher kann das Verzerrungspotential auf Studienebene nicht beurteilt werden. Auf Grund der fehlenden Verblindung und des einarmigen Designs der Studie muss aber von einer potentiell hohen Verzerrung dieser Studien ausgegangen werden. Die Tatsachen, dass die Wirksamkeitsendpunkte der Studie und dabei insbesondere der primäre Endpunkt LDL-C-Änderung objektiv erhobene Parameter darstellen, führen aber nach Ansicht von Aegerion zu einer Verringerung des Verzerrungspotentials.

Bis auf Gordon et al. (1992) handelte es sich bei den für den historischen Vergleich identifizierten LDL-Apherese-Studien um nicht randomisierte, unkontrollierte Beobachtungsstudien, weshalb die Verzerrungspotentiale nicht beurteilt werden können. Deshalb und auch auf Grund der Qualität der Publikationen, welche beispielsweise die Items des CONSORT Statements nicht vollständig berichten (s. Abschnitt Anhang 4-E), muss von einer potentiell hohen Verzerrung der Studien ausgegangen werden. Doch der Wirksamkeitsendpunkt LDL-C-Änderung ist ein objektiv erhobener Parameter, auf den die Patienten keinen direkten Einfluss nehmen können. Diese Tatsache führt zu einer Verringerung des Verzerrungspotentials. Es muss allerdings beachtet werden, dass im Rahmen des historischen Vergleichs lediglich die HoFH-Patienten der Studie herangezogen werden und bei diesen lag generell keine Randomisierung vor.

Das Register LOWER (AEGR-733-025) stellt keine Interventionsstudie da, es werden lediglich Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Lomitapid im klinischen Alltag dokumentiert. Daher kann keine Angabe zum Verzerrungspotential gemacht werden. Generell muss aber von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden. Lediglich der objektiv erhobene Endpunkt LDL-C-Änderung führt zu einer Verringerung des Verzerrungspotentials.

Die Studien AEGR-733-024 und AEGR-733-029 sind randomisierte, offene Studien. Allerdings gibt es keine Kontrollgruppe ohne Behandlung mit Lomitapid; beide Gruppen erhalten die gleiche Medikation. Daher ist eine Verblindung nicht notwendig. Eine fehlende Verblindung führt nicht generell zu einem hohen Verzerrungspotential, sondern dieses muss endpunktspezifisch beurteilt werden.

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 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 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Morbidität		Unerwünschte Ereignisse (UEs)			
			LDL-C-Änderung (Langzeit) ²	Reduktion der LDL-C-Apherese-Frequenz	Patienten mit mind. einem UE	Patienten mit mind. einem schwerwiegenden UE	UE von besonderem Interesse	Patienten mit mind. einem UE, das zum Behandlungsabbruch führte
Studien, die im Rahmen eines Vorher-Nachher-Vergleichs berücksichtigt werden								
AEGR-733-005/ UP1002	- ¹	-	X	X ³	X	X	X	X
AEGR-733-012	- ¹	-	X	X	X	X	X	X
Evidenz für LDL-Apherese im Anwendungsgebiet HoFH								
Bosch et al. (2006)	-	-	-	-	X ⁴	-	X ⁴	-
Di Minno et al. (1990)	-	-	X	-	-	-	-	-
Gordon et al. (1992)	-	-	X	-	-	-	X ⁵	X
Gordon et al. (1998)	-	-	X	-	-	-	X	X
Graesdal et al. (2012)	-	X ⁶	X	-	X	-	X	-
Koga et al. (1999)	-	-	X	-	-	-	-	-

Studie	Mortalität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Morbidität	Unerwünschte Ereignisse (UEs)			
			LDL-C-Änderung (Langzeit) ² Reduktion der LDL-C- Apherese-Frequenz	Patienten mit mind. einem UE	Patienten mit mind. einem schwerwiegenden UE	UE von besonderem Interesse	Patienten mit mind. einem UE, das zum Behandlungsabbruch führte
Weitere Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel							
LOWER (AEGR-733-025)	- ¹	-	X -	X	X	X	X
AEGR-733-024	- ¹	-	- -	X	X	X	X
AEGR-733-029	- ¹	-	- -	X	X	X	X
X: Endpunkt erhoben/berichtet; - : Endpunkt nicht erhoben/berichtet. ¹) Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben. ²) Apheresen bewirken eine akute, starke Reduktion des LDL-C-Werts, die langfristige mittlere Reduktion ist hingegen auf Grund des Rebound-Effekts geringer. Um die Vergleichbarkeit mit der LDL-C-Reduktion mittels Lomitapid zu gewährleisten, wird die mittlere LDL-C-Senkung über die Zeit betrachtet, wobei mindestens 7 Tage vergangen sein sollten. ³) Der Endpunkt „Reduktion der LDL-Apherese-Frequenz“ wurde post-hoc für Studie AEGR-733-005 berechnet. ⁴) Es werden lediglich die Anzahl an UEs pro LDL-Apherese-Behandlung berichtet. ⁵) Die UEs werden im Rahmen der Langzeit-Beobachtung Gordon et al. (1998) berichtet und daher in diesem Dossier nur einmal dargestellt. ⁶) Lebensqualität wurde bei Graesdal et al. mittels des SF-36-Fragebogens erhoben. Da diese Studie nur als historische Kontrolle dient und Lebensqualität in der Studie AEGR-733-005/UP1002 nicht erhoben wurde, wird dieser Endpunkt im Rahmen des Dossiers nicht berichtet; die Ergebnisse können aber der Volltextpublikation in Modul 5 zu entnommen werden.							

Ausgewertete Patientenpopulationen

AEGR-733-005/UP1002 und AEGR-733-012

Die Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen basieren vorwiegend auf den Ergebnissen der einarmigen Phase-3-Zulassungsstudie AEGR-733-005/UP1002. Für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte wurde primär die ITT-Population herangezogen. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „LDL-C-Änderung“ wurde zusätzlich die Completers-Population ausgewertet, welche alle Patienten berücksichtigt, die die Studie planmäßig beendet haben. Für die Sicherheitsendpunkte (unerwünschte Ereignisse) wurde die Safety-Population herangezogen. Im Folgenden werden die verschiedenen Definitionen der Populationen von AEGR-733-005 und AEGR-733-012 näher erläutert (s. auch Tabelle 4-35).

ITT-Population

Die ITT-Population folgt nicht der strengen Definition „alle randomisierten Patienten“, da eine offene Studie vorliegt und somit keine Randomisierung vorgenommen wurde. So wurde

die ITT-Population wie folgt definiert: Alle Patienten, welche die Wirksamkeitsphase begonnen und mind. 1 Dosis Lomitapid eingenommen sowie einen Baseline- und einen Post-Baseline-LDL-C-Wert haben. Dies waren 29 von insgesamt 32 Patienten, die rekrutiert wurden bzw. von 31 Patienten, die die Run-in-Phase begonnen haben.

Fehlende Werte von Patienten, die die Studie nicht bis Woche 26 planmäßig durchgeführt haben, wurden mittels LOCF-Methode (*last observation carried forward*) ersetzt (ITT (LOCF)).

Zusätzlich wurden die Ergebnisse der Subpopulation „Patienten, die mit LDL-Apherese behandelt wurden“ dargestellt, um den Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie LDL-Apherese im Rahmen der Run-in-Phase zu ermöglichen. Hierbei ist die sehr geringe Patientenanzahl in dieser Analyse und daher ein vergrößertes Verzerrungspotential bzw. eine höhere Unsicherheit der Ergebnisse zu berücksichtigen. Da keine Effektmodifikation bezüglich der Behandlung mit LDL-Apherese vorliegt, können außerdem die Ergebnisse der Gesamtpopulation übertragen werden (s. Subgruppenanalyse in Abschnitt 4.3.2.3.3.4.1).

Completers-Population

Für die Studie AEGR-733-005/UP1002 wurden insgesamt drei Completers-Populationen definiert:

- Woche 26-Completers (Wirksamkeitsphase beendet) (n=23),
- Woche 56-Completers (n=23) und
- Woche 78-Completers (Sicherheitsphase beendet) (n=23).

Diese schließen alle Patienten der ITT-Population ein, die die jeweiligen Studienphasen (26, 56 oder 78 Wochen) planmäßig beendet haben. Die Populationen unterscheiden sich allerdings nicht voneinander, da keiner der Patienten die Studie nach Woche 26 abgebrochen hat. Für die Extensionsstudie AEGR-733-012 wurde entsprechend die Woche 126-Completers-Population (n=17) definiert.

Safety-Population

Als Safety-Population sind alle Patienten definiert, die mind. 1 Dosis Lomitapid eingenommen haben. Dies sind in der Studie AEGR-733-005 29 Patienten und in der Extensionsstudie AEGR-733-012 19 Patienten. Die Safety-Population entspricht somit in beiden Studien der jeweiligen ITT-Population.

Tabelle 4-35: Definitionen der Studienpopulationen im Studienbericht von AEGR-733-005/UP1002

Studie	Population	Definition	Auswertung folgender Endpunkte
AEGR-733-005/UP1002	Gescreente Patienten (n = 32)	Alle Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen.	-
	Intention to treat (ITT) (n = 29)	Alle Patienten, die die Wirksamkeitsphase begonnen und mind. 1 Dosis Lomitapid eingenommen sowie einen Baseline- und mind. einen Post-Baseline-LDL-C-Wert haben. Fehlende Werte von Patienten, die beispielsweise die Studie nicht bis Woche 26 planmäßig durchgeführt haben, wurden mittels LOCF-Methode (<i>last observation carried forward</i>) in die ITT-Population miteinkalkuliert (ITT (LOCF))	Alle Wirksamkeitsendpunkte
	Woche 26-/ Woche 56-/ Woche 78-Completers (n = 23)	Alle Patienten, der ITT-Population, die die Studie bis Woche 26 bzw. Woche 56 bzw. Woche 78 planmäßig beendet haben. Da keiner der Studienteilnehmer die Studie nach Woche 26 abgebrochen hat, sind diese Populationen identisch.	LDL-C-Änderung
	Safety (n = 29)	Alle Patienten, die mind. 1 Dosis Lomitapid eingenommen haben. Diese Population ist identisch mit der ITT-Population.	Alle Sicherheitsendpunkte
AEGR-733-012 (Extension)	Gescreente Patienten (n = 23)	Alle Patienten, die die Studie AEGR-733-005 planmäßig beendet haben.	-
	Safety/ITT-Population (n = 19)	Alle Patienten, die die Studie begonnen und mind. 1 Studienmedikation erhalten haben.	Alle Endpunkte
	Woche 126-Completers (n = 17)	Alle Patienten der Safety-Population, die bis Woche 126 planmäßig an der Studie teilgenommen haben.	LDL-C-Änderung
n: Anzahl der Patienten; ITT: Intention to treat; LOCF: Last observation carried forward; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin			

Evidenz zur LDL-Apherese im Anwendungsgebiet HoFH

In den Studien, die zur LDL-Apherese identifiziert wurden, wurde teilweise HeFH und HoFH-Patienten betrachtet. Für diesen historischen Vergleich werden lediglich die HoFH-Patienten herangezogen. Damit wird die Randomisierung nicht verletzt, zumal nur Gordon et al. randomisiert war, da die HoFH-Patienten generell alle mit LDL-Apherese behandelt wurden. In den Kontrollgruppen befanden sich HeFH-Patienten oder gesunde Probanden (Tabelle 4-36).

Bosch et al. erhebt lediglich akute LDL-C-Änderungen, somit ist dieser Endpunkt der Studie für den historischen Vergleich nicht geeignet und wird nicht dargestellt.

Tabelle 4-36: Übersicht der Studienpopulationen im historischen Vergleich

Publikation	HoFH-Patienten	HeFH-Patienten		Auswertung folgender Endpunkte im Rahmen des historischen Vergleichs
	n (%)	n (%)		
	LDL-Apherese	LDL-Apherese	Kontrolle (mLLT und/oder Diät) ¹	
Intervention (Lomitapid)				
AEGR-733-005 /UP1002	8 (Subgruppe Patienten mit LDL-Apherese) ² (28)	-	-	LDL-C-Änderung; Unerwünschte Ereignisse
zweckmäßige Vergleichstherapie (historische Kontrollen zu LDL-Apherese)				
Bosch et al. (2006)	10 (6,3)	71 (44,9) ³	-	Unerwünschte Ereignisse
Di Minno et al. (1990)	5 (33) ⁴	-	-	LDL-C-Änderung
Gordon et al. (1992)	10 (15,6)	45 (70,3)	9 (14,1)	LDL-C-Änderung; Unerwünschte Ereignisse ⁵
Gordon et al. (1998)	7 (14,3)	42 (85,7)	-	LDL-C-Änderung; Unerwünschte Ereignisse ⁵
Graesdal et al. (2012)	7 (100)	-	-	LDL-C-Änderung; Unerwünschte Ereignisse
Koga et al. (1999)	2 (9,1)	9 (40,9)	11 (50)	LDL-C-Änderung
n: Anzahl der Patienten; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; HoFH: homozygote Hypercholesterinämie; HeFH: heterozygote Hypercholesterinämie; mLLT: maximal tolerierte lipidsenkende medikamentöse Therapie				
¹⁾ Maximal tolerierte lipidsenkende medikamentöse Therapie (mLLT) und Einhalten einer fettarmen Diät lag auch als Begleittherapie zu Lomitapid bzw. LDL-Apherese vor.				
²⁾ Für eine Übersicht der ausgewerteten Studienpopulationen in der Studie AEGR-733-005/UP1002 siehe Tabelle 4-35. In dieser Studie wurde nur ein Teil der Patienten mit LDL-Apherese behandelt (n=10) und für diese Patienten wurden post-hoc die LDL-C-Werte vor der ersten LDL-Apherese-Behandlung bestimmt (n=8). Die Auswertung dieser Population wird dargestellt, um einen adäquaten Vergleich der Wirksamkeit der LDL-Apherese in den historischen Kontrollen mit der LDL-Apherese in der Studie AEGR-733-005/UP1002 aufzuzeigen. Allerdings liegt bezüglich der Behandlung mit LDL-Apherese in der Studie AEGR-733-005/UP1002 keine Effektmofifikation vor, weshalb die Ergebnisse auf die ITT-Population (bzw. die Safety-Population für die unerwünschten Ereignisse) übertragbar sind.				
³⁾ Die Studie beinhaltete insgesamt 158 Patienten, es lagen aber nur Daten von 93 Patienten vor: 10 HoFH-Patienten, 71 HeFH-Patienten, 5 Patienten mit nicht-familiärer Hypercholesterinämie, 5 Patienten mit kombinierter Hypercholesterinämie und 2 Patienten mit isolierter Lp(a)-Erhöhung.				
⁴⁾ Zusätzlich waren 10 gesunden Probanden als Kontrollgruppe in die Studie eingeschlossen.				
⁵⁾ Die UEs werden im Rahmen der Langzeit-Beobachtung Gordon et al. (1998) berichtet und daher in diesem Dossier nur einmal dargestellt.				

Weitere Studien

Als weitere Studien werden das Register LOWER und die Medikamenteninteraktionsstudien AEGR-733-024 und AEGR-733-029 dargestellt. Letztere sind an gesunden Probanden durchgeführt worden und es werden daher nur die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen im Rahmen dieses Dossiers berichtet.

Im Register LOWER wird das Full-Analysis-Set (FAS) für die Analysen herangezogen. Dies sind die Patienten, die mindestens eine Dosis Lomitapid erhalten haben (auch vor Beginn der Studie) und die mindestens einen sogenannten „Post-Index“-Wert haben. Hiermit sind alle Daten gemeint, die nach der ersten Lomitapid-Dosis erhoben wurden. Daher beinhaltet die FAS-Population auch Patienten, die Lomitapid erhalten haben, aber keinen erfolgten Untersuchungszeitpunkt der Studie vorweisen können. Die FAS-Population wird für die Sicherheit und Wirksamkeit der Lomitapid-Behandlung herangezogen. Fehlende Daten werden im Allgemeinen nicht ersetzt, da die Patientenzahl, für die verwertbare Daten vorliegen, je Zeitpunkt zu stark variiert.

4.3.2.3.3.1 LDL-C-Änderung – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1.1 Vorher-Nachher-Vergleich (AEGR-733-005/UP1002, AEGR-733-012)

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Prozent LDL-C-Änderung – weitere Untersuchungen (Vorher-Nachher-Vergleich)

Studie	Operationalisierung
AEGR-733-005/ UP1002	Die Änderung des LDL-C-Spiegels war der primäre Endpunkt der Studie. Hierfür wurde der LDL-C-Wert der Patienten direkt gemessen. Eine ergänzende Berechnung war nur möglich, sofern die Triglyzerid-Konzentration < 400 mg/dL lag. Die LDL-C-Werte wurden an folgenden Zeitpunkten ermittelt: Run in: - Screening-Besuch (Woche -12 bis -6) - 4 Wochen nach Beginn der Run-in-Phase (Woche -2) - Baseline (Woche 0/Tag 1) Wirksamkeitsphase: - alle Untersuchungszeitpunkte (Woche 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26) Sicherheitsphase - Alle Untersuchungszeitpunkte (Woche 36, 46, 56, 66, 78) Follow up - Woche 84 (nur falls die Patienten nicht in die Extensionsstudie übergegangen sind) Bei Patienten, die eine Apherese-Behandlungen erhielten, wurde der LDL-C-Wert möglichst direkt vor der Apherese-Behandlung ermittelt, um einen Einfluss des Rebound-Effekts der Apherese auf die LDL-C-Messung zu verhindern. Nach Etablierung dieses Zeitpunkts wurde dieser über die ganze Studie relativ zur Apherese-Behandlung beibehalten, um die LDL-C-Werte immer an demselben Punkt der LDL-C-Rebound-Kurve zu ermitteln. Im Falle eines Studienabbruchs wurde der LDL-C-Wert ebenfalls bestimmt.
AEGR-733-012 Extension	Die Änderung des LDL-C-Spiegels war der primäre Endpunkt der Studie. Hierfür wurde der LDL-C-Wert der Patienten direkt gemessen. Eine ergänzende Berechnung war nur möglich, sofern die Triglyzerid-Konzentration < 400 mg/dL lag. Die Werte wurden alle 12 Wochen (Woche 12, 24, 36; 48 ± 1 Woche) bestimmt. Bei Patienten, die eine Apherese-Behandlungen erhielten, wurde der LDL-C-Wert möglichst direkt vor der Apherese-Behandlung ermittelt, um einen Einfluss des

Studie	Operationalisierung
	Rebound-Effekts der Apherese auf die LDL-C-Messung zu verhindern. Nach Etablierung dieses Zeitpunkts wurde dieser immer relativ zur Apherese-Behandlung beibehalten, um die LDL-C-Werte immer an demselben Punkt der LDL-C-Rebound-Kurve zu ermitteln. Im Falle eines Studienabbruchs wurde der LDL-C-Wert ebenfalls bestimmt.

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für LDL-C-Änderung in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorher-Nachher-Vergleich

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AEGR-733-005/UP1002	k.A. ¹	nein	ja	ja	ja	k.A. ¹
AEGR-733-012 (Extension)	k.A. ¹	nein	ja	ja	ja	k.A. ¹
k.A.: Keine Angabe ¹ Das Verzerrungspotential auf Studienebene und der Endpunkte kann nicht beurteilt werden, da keine Randomisierung vorliegt.						

Es liegen bei der einarmigen, offenen Studie AEGR-005/UP1002 und deren Verlängerung AEGR-733-012 keine randomisierten Studien vor. Daher kann das Verzerrungspotential nicht beurteilt werden, es muss aber von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden. Bei dem erhobenen Endpunkt LDL-C-Änderung handelt es sich jedoch um einen objektiv bestimmten Parameter, welcher somit nur ein niedriges Verzerrungspotential hat, da weder der Patient noch die behandelnden Personen die Erhebung und Auswertung direkt beeinflussen können. Daher wird trotz des einarmigen Studiendesigns von einem niedrigen Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ausgegangen.

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.

4.3.2.3.3.1.1.1 LDL-C-Änderung mit Lomitapid-Behandlung vs. Run-in-Phase

Der primäre Endpunkt der Studien AEGR-733-005/UP1002 und AEGR-733-012 war die prozentuale Änderung im LDL-C-Wert von Baseline. Ergänzend wurden post-hoc für dieses Dossier die entsprechenden Behandlungsdifferenzen zwischen der Run-in-Phase (kein Lomitapid) und der verschiedenen Studienphasen (Behandlung mit Lomitapid) berechnet. Zusätzlich wurde diese Analyse post-hoc für die Subgruppe, Patienten, die mit LDL-Apherese behandelt wurden, durchgeführt.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für LDL-C-Änderung von Baseline zu Woche 26/78/Ende der Extensionsstudie aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) – Vorher-Nachher-Vergleich Option A und B (s. Abbildung 4-9)

Studienphase	Zeitpunkt	LDL-C (mg/dL) MW (SD) [95 % KI]	LDL-C-Änderung (mg/dL) MW (SD) [95 % KI] (Option A)	Absolute Behandlungs- differenz ¹ MW (SD) [95 % KI] p-Wert ² (Option B)	LDL-C-Änderung (%) MW (SD) [95 % KI] p-Wert ² (Option A)	Prozentuale Behandlungs- differenz ¹ MW (SD) [95 % KI] p-Wert ² (Option B)
Gesamte Studienpopulation						
AEGR-733-005 (ITT/LOCF)						
Run-in-Phase	Screen ³ (n = 29)	393,4 (146,96) [337,48; 449,28]	-56,4 (91,15)	-	-9,0 (35,69)	-
	Baseline ⁴ (n = 29)	337,0 (113,75) [293,73; 380,27]	[-91,05; -21,71]		[-22,62; 4,54] p=0,1834	
Wirksamkeitsphase	Baseline ⁴ (n = 29)	337,0 (113,75) [293,73; 380,27]	-145,7 (129,25)	-89,3 (171,89)	-39,6 (32,02)	-30,5 (54,80)
	Woche 26 (n = 29)	191,3 (106,58) [150,80; 231,88]	[-194,83; -96,50]	[-154,66; -23,90] p=0,0092	[-51,77; -27,41] p<0,0001	[-51,39; -9,70] p=0,0056
Sicherheitsphase	Baseline ⁴ (n = 29)	337,0 (113,75) [293,73; 380,27]	-116,8 (141,14)	-60,4 (158,11)	-31,8 (33,39)	-22,8 (40,95)
	Woche 78 (n = 29)	220,2 (129,25) [171,05; 269,38]	[-170,47; -63,10]	[-120,55; -0,26] p=0,0491	[-44,52; -19,13] p<0,0001	[-38,36; -7,21] p=0,0057
AEGR-733-012 (ITT)						
Run-in-Phase	Screen ³ (n = 19)	398,7 (147,65) [327,57; 469,90]	-55,5 (57,96)	-	-13,1 (13,84)	-
	Baseline ⁴ (n = 19)	343,3 (126,05) [282,53; 404,03]	[-83,39; -27,52]		[-19,79; -6,45] p=0,0006	

Studienphase	Zeitpunkt	LDL-C (mg/dL) MW (SD) [95 % KI]	LDL-C-Änderung (mg/dL) MW (SD) [95 % KI] (Option A)	Absolute Behandlungsdifferenz ¹ MW (SD) [95 % KI] p-Wert ² (Option B)	LDL-C-Änderung (%) MW (SD) [95 % KI] p-Wert ² (Option A)	Prozentuale Behandlungsdifferenz ¹ MW (SD) [95 % KI] p-Wert ² (Option B)
Extension	Baseline ⁴ (n = 19)	343,3 (126,05) [282,53; 404,03]	-166,5 (181,03) [-253,73; -79,22]	-111,0 (200,98) [-207,89; -14,15] p=0,0270	-47,8 (48,74) [-71,34; -24,35] p=0,0005	-34,7 (53,62) [-60,57; -8,88] p=0,0113
	Ende der Studie ⁵ (n = 19)	176,8 (177,51) [91,25; 262,36]				
Patienten, die mit LDL-Apherese behandelt wurden						
AEGR-733-005/UP1002 (ITT/LOCF)						
Run-in-Phase	Screen ³ (n = 10)	404,9 (176,27) [278,81; 530,99]	-72,0 (101,95) [-144,90; 0,96]	-	-13,1 (20,21) [-27,53; 1,39] p=0,0712	-
	Baseline ⁴ (n = 10)	332,9 (114,12) [251,30; 414,57]				
Wirksamkeitsphase	Baseline ⁴ (n = 10)	332,9 (114,12) [251,30; 414,57]	-144,5 (121,88) [-231,64; -57,26]	-72,5 (177,84) [-199,71; 54,74] p=0,2296	-41,9 (31,35) [-64,34; -19,48] p=0,0022	-28,8 (46,72) [-62,27; 4,58] p=0,0827
	Woche 26 (n = 10)	188,5 (118,34) [103,83; 273,13]				
Sicherheitsphase	Baseline ⁴ (n = 10)	332,9 (114,12) [251,30; 414,57]	-92,6 (142,84) [-194,83; 9,54]	-20,7 (212,44) [-172,65; 131,29] p=0,7652	-27,3 (37,67) [-54,23; -0,33] p=0,0478	-14,2 (53,38) [-52,39; 23,97] p=0,4216
	Woche 78 (n = 10)	240,3 (153,04) [130,81; 349,76]				
AEGR-733-012 (ITT)						
Run-in-Phase	Screen ³ (n = 6)	345,2 (193,24) [142,37; 547,96]	-40,2 (91,41) [-136,14; 55,71]	-	-7,4 (20,77) [-29,17; 14,42] p=0,4243	-
	Baseline ⁴ (n = 6)	305,0 (139,06) [159,02; 450,88]				
Extension	Baseline ⁴ (n = 6)	305,0 (139,06) [159,02; 450,88]	-139,1 (186,94) [-335,24; 57,13]	-98,8 (271,74) [-384,01; 186,34] p=0,4138	-52,8 (46,69) [-101,77; -3,76] p=0,0395	-45,4 (64,35) [-112,92; 22,14] p=0,1446
	Ende der Studie ⁵ (n = 6)	165,9 (245,42) [-91,66; 423,45]				
ITT: Intention-To-Treat; LOCF: Last-Observation-Carried-Forward; n: Anzahl der Patienten; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung						
¹⁾ Die Behandlungsdifferenz setzt sich aus dem Vergleich zwischen der Run-in-Phase (Screen bis Baseline) und der jeweiligen Lomitapid-Behandlungsphase (Baseline bis Woche 26 bzw. bis Woche 78 bzw. bis Ende der Extensionsstudie) zusammen.						
²⁾ Der p-Wert wurde mittels t-Tests für gepaarte Stichproben ermittelt.						
³⁾ Als Screen ist der LDL-C-Wert der Kontrolluntersuchung 1 (Woche -12 bis -6) definiert. Die LDL-C-Werte beruhen auf berechneten Werten. ⁴⁾ Als Baseline ist der Mittelwert des LDL-C-Wertes von Kontrolluntersuchung 2 und 3 (Woche -2 und 0) definiert, um einen möglichst verlässlichen Baseline-Wert zu erhalten.						
⁵⁾ Der letzte Untersuchungszeitpunkt der Extensionsstudie war an Woche 294 (einschl. AEGR-733-005/UP1002).						

Für die Berechnung des primären Endpunkts „LDL-C-Änderung von Baseline“ wurde die ITT-Population (LOCF) verwendet (vgl. Der primäre Endpunkt der Studien AEGR-733-005/UP1002 und AEGR-733-012 war die prozentuale Änderung im LDL-C-Wert von Baseline. Ergänzend wurden post-hoc für dieses Dossier die entsprechenden Behandlungsdifferenzen zwischen der Run-in-Phase (kein Lomitapid) und der verschiedenen Studienphasen (Behandlung mit Lomitapid) berechnet. Zusätzlich wurde diese Analyse post-hoc für die Subgruppe, Patienten, die mit LDL-Apherese behandelt wurden, durchgeführt.

Tabelle 4-39). Im Vergleich zum Baseline-Wert führte die 26-wöchige Behandlung mit Lomitapid während der Wirksamkeitsphase der Studie AEGR-733-005/UP1002 trotz der geringen Patientenzahl (n=29) zu einer signifikanten Reduktion des mittleren LDL-C-Wertes um 145,7 mg/dL bzw. 39,6 % ($p<0,0001$) (Abbildung 4-9, Vergleichsoption A). Während der 6-wöchigen Run-in-Phase ohne Lomitapid-Behandlung verblieben die LDL-C-Werte hingegen weitestgehend stabil, es wurde lediglich eine Reduktion um im Mittel 56,4 mg/dL bzw. 9 % beobachtet. Die Behandlungsdifferenz beider Studienphasen beträgt 30,5 % zugunsten von Lomitapid (Vergleichsoption B). Somit ist die LDL-C-Reduktion durch Lomitapid statistisch signifikant ($p=0,0056$) und klinisch relevant. Diese Ergebnisse bestätigen sich auch in der Langzeitbehandlung über 78 Wochen ($p=0,0057$) und bis zum Ende der Extensionsstudie ($p=0,0113$). Daher liegt ein dramatischer Effekt der Lomitapid-Behandlung in der LDL-C-Reduktion vor.

Um die zweckmäßige Vergleichstherapie LDL-Apherese korrekt abzubilden, wurde zusätzlich die Subgruppe „Patienten, die mit LDL-Apherese behandelt wurden“, dargestellt. Mittels einer *Mixed Model Repeated Measures*-Analyse wurde ermittelt, dass die Behandlung mit LDL-Apherese keinen Einfluss auf die Wirksamkeit von Lomitapid in der LDL-C-Reduktion hat (s. Abschnitt 4.3.2.3.3.4.1). Zehn Patienten (bzw. sechs Patienten bezogen auf die Teilnehmer der Extensionsstudie) wurden während der Run-in-Phase lediglich mit LDL-Apherese und individuell tolerierter maximaler medikamentöser Therapie behandelt und es wurde eine mittlere LDL-C-Reduktion von nur 13 % (bzw. 7 % für die sechs Patienten der Extensionsstudie) ermittelt. Diese Reduktion basiert höchstwahrscheinlich auf zufälligen LDL-C-Wert-Schwankungen und auf dem möglichen Einfluss einer leicht optimierten Therapie (stabileres LDL-Apherese-Intervall, sehr fettarme Diät) mit Beginn der Studie. Während der Wirksamkeitsphase wurden die Patienten zusätzlich mit Lomitapid behandelt, wobei eine mittlere Reduktion von 41,9 % erreicht wurde. Diese Reduktion ist mit einem p-Wert von 0,0022 hochsignifikant und in ihrem Ausmaß klinisch äußerst relevant. Diese Ergebnisse bestätigen sich auch über die Langzeitbehandlung der Sicherheitsphase (78 Wochen) und der Extensionsstudie. Daher liegt auch bei dieser sehr kleinen Patientenpopulation ein dramatischer Effekt in der LDL-C-Wert-Reduktion mittels Lomitapid vor. Die Behandlungsdifferenzen zwischen der Run-in-Phase und der jeweiligen Behandlung mit Lomitapid ist für die sehr kleine Subgruppe „Patienten mit LDL-Apherese“ zwar nicht mehr statistisch signifikant, doch dies ist der äußerst geringen Patientenpopulation und daher hohen Ergebnisunsicherheit geschuldet und stellt den dramatischen Effekt in der LDL-C-Senkung durch Lomitapid nicht in Frage.

Als Sensitivitätsanalyse des Endpunkts „LDL-C-Änderung“ wurde statt der ITT- die jeweilige Completers-Population der verschiedenen Studienphasen herangezogen (vgl. Tabelle 4-40). Die Completers-Populationen unterschieden sich in Studie AEGR-733-005/UP1002 nicht voneinander (n=23). In der Extensionsstudie verblieben noch 17 Patienten planmäßig bis Woche 126 in der Studie. Es wurde jeweils die LDL-C-Reduktion am Ende der betrachteten Phase im Vergleich zum Baseline-Wert (Vergleichsoption A) dargestellt.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für LDL-Änderung von Baseline aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Completers) – Vorher-Nachher-Vergleich Option A (s. Abbildung 4-9)

Studie	Zeitpunkt (Completers)	LDL-C (mg/dL) MW (SD) [95 % KI]	LDL-C-Änderung zu Baseline (mg/dL) MW (SD) [95 % KI] (Option A)	LDL-C-Änderung zu Baseline (%) MW (SD) [95 % KI] p-Wert (Option A)
AEGR-733-005/UP1002				
Wirksamkeitsphase	Baseline ¹ (n = 23)	351,9 (116,2) [301,7; 402,2]	-184,5 (115,3) [-234,3; -134,6]	-50,2 (26,5) [-61,7;-38,8] <0,001 ⁴
	Woche 26 (n = 23)	167,5 (96,1) [125,9; 209,0]		
Sicherheits-Phase	Baseline ² (n = 23)	351,9 (116,2) [301,7; 402,2]	-141,8 (143,6) [-203,8; -79,7]	-38,4 (32,2) [-52,32; -24,4] <0,001 ⁴
	Woche 78 (n = 23)	210,2 (132,4) [152,9; 267,4]		
AEGR-733-012				
Extension	Baseline ³ (n = 17)	355,6 (127,1) [290,3; 421,0]	-	-
	Woche 78 ³ (n = 17)	162,1 (63,0) [129,7; 194,4]	-193,6 (111,1) [-250,7; -136,5]	-50,8 (19,8) [-60,9; -40,6] n.a. ⁵
	Woche 126 ³ (n = 17)	188,8 (120,3) [127,0; 250,7]	-166,8 (110,3) [-223,5; -110,1]	-45,5 (31,4) [-61,6; -29,4] <0,001 ⁵
ITT: <i>Intention-To-Treat</i> ; LOCF: <i>Last-Observation-Carried-Forward</i> ; n: Anzahl der Patienten; MW: Mittelwert; SD: Standardsabweichung; KI: Konfidenzintervall; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein				
¹⁾ Als Baseline der Wirksamkeitsphase ist der Mittelwert des LDL-C-Wertes von Kontrolluntersuchung 2 und 3 (Woche -2 und 0) definiert, um einen möglichst verlässlichen Baseline-Wert zu erhalten.				
²⁾ Als Baseline der Sicherheits-Phase von AEGR-733-005/UP1002 ist der Baseline-Wert der Wirksamkeitsphase von AEGR-733-005/UP1002 verwendet worden.				
³⁾ Als Baseline der Extension AEGR-733-012 sind die Baseline-Werte von AEGR-733-005/UP1002 verwendet worden. Dargestellt ist die Woche 126-Completers-Population. Als Woche 126-Completers Population sind alle Patienten definiert, die den Untersuchungszeitpunkt Woche 126 (Woche 48 der Extensionsstudie) planmäßig absolviert haben.				
⁴⁾ Der p-Wert wurde mittels gepaarten t-Tests ermittelt.				
⁵⁾ Es wurde eine <i>Mixed Model Repeated Measures</i> -Analyse durchgeführt, um die prozentuale Änderung von Baseline über alle Besuchszeitpunkte bis Woche 126 zu testen, adjustiert für die Baseline-Werte. p-Werte wurden für die Extensionsstudie nur für die prozentualen Unterschiede des LDL-C-Wertes zwischen Woche 126 und Baseline berechnet (n.a. = nicht vorhanden).				

Betrachtet man die Completers-Population – die Patienten der ITT-Population, welche die Studie bis zu den genannten Zeitpunkten jeweils planmäßig beendet haben – bestätigt sich das Ergebnis der Auswertung der ITT-Population. Im Vergleich zum Baseline-Wert wurde eine signifikante Reduktion des LDL-C-Wertes um 184,5 mg/dL bzw. 50,2 % ($<0,001$) bis Woche 26 mit Lomitapid-Behandlung erreicht (AEGR-733-005/UP1002).

Bis zum Ende der Sicherheitsphase (Woche 78) stieg der LDL-C-Wert wieder leicht an und zeigte noch eine Reduktion von 38,4 % im Vergleich zum Baseline-Wert ($p<0,001$). Dies ist höchstwahrscheinlich auf die erlaubte Reduktion der lipidsenkenden Begleittherapie (mLLT und/oder LDL-Apherese) zurückzuführen. Eine entsprechende Subgruppenanalyse, die die Patienten mit und ohne Änderung der Begleittherapie darlegt, ist in Abschnitt 4.3.2.3.3.4 dargestellt und es liegt kein Hinweis auf eine Effektmodifikation vor. Dementsprechend zeigt sich mit einer Reduktion von 38,4 % der Completers-Population an Woche 78 eine ähnliche Wirksamkeit wie an Woche 26 der ITT-Population mit 40,1 % (Tabelle 4-39). Der primäre Endpunkt der Studien AEGR-733-005/UP1002 und AEGR-733-012 war die prozentuale Änderung im LDL-C-Wert von Baseline. Ergänzend wurden post-hoc für dieses Dossier die entsprechenden Behandlungsdifferenzen zwischen der Run-in-Phase (kein Lomitapid) und der verschiedenen Studienphasen (Behandlung mit Lomitapid) berechnet. Zusätzlich wurde diese Analyse post-hoc für die Subgruppe, Patienten, die mit LDL-Apherese behandelt wurden, durchgeführt.

Tabelle 4-39(jeweils im Vergleich zum Baseline-Wert, Option A). Betrachtet man die Woche 126-Completers der Extensionsstudie AEGR-733-012 zeigt sich ebenfalls eine signifikante und somit langfristig stabile Reduktion des LDL-C-Werts um im Mittel 55,7 % (Woche 26) bis 45,5 % (Woche 126, $p<0,001$).

4.3.2.3.3.1.1.2 LDL-C-Änderung von Baseline im Zeitverlauf

Um die stabile Wirksamkeit von Lomitapid in der LDL-C-Senkung über den Zeitverlauf von AEGR-733-005 bis zum Ende der Extension AEGR-733-012 aufzuzeigen, wurden die LDL-C-Werte jedes Messungszeitpunkts dargestellt (Abbildung 4-10). Da die Dosis von Lomitapid nach und nach je nach Verträglichkeit während AEGR-733-005/UP1002 auftitriert wurde (s. Abschnitt 4.3.2.3.2.1), wurde für diese Studie die jeweilige mittlere Dosis zum Zeitpunkt der Erhebung des LDL-C-Werts ergänzt (s. auch Tabelle 4-41 (ITT) und Tabelle 4-42 (Completers)).

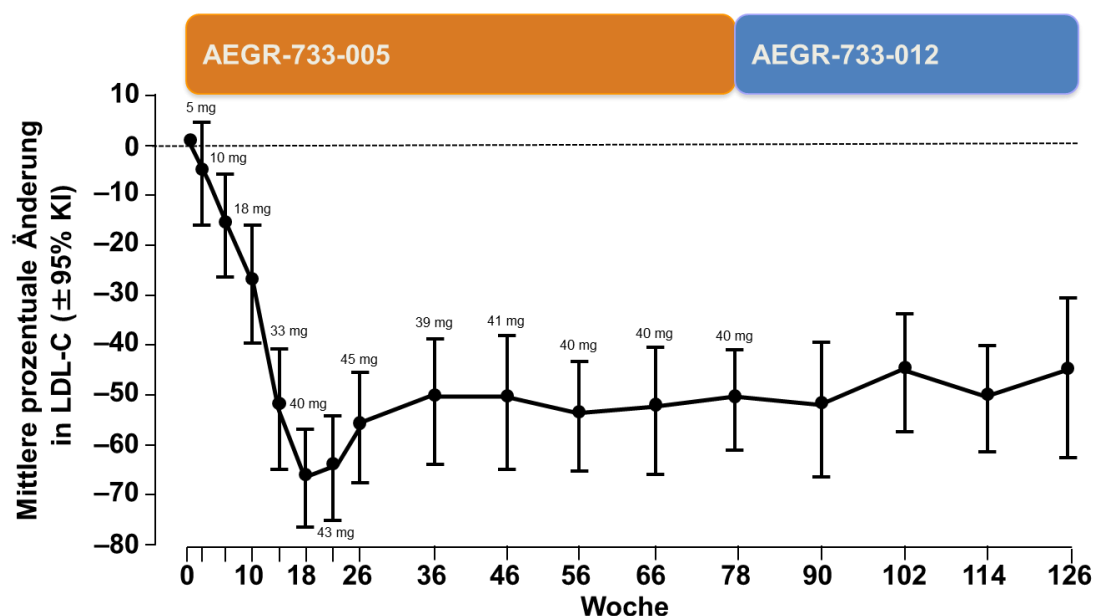


Abbildung 4-10: Mittlere prozentuale Änderung im LDL-C-Wert ($\pm$ 95 % Konfidenzintervall) während der Studie AEGR-733-005 (Woche 0 – 78) und deren Extension AEGR-733-012 (Woche 78 –126).

Die Milligramm-Angaben beziehen sich auf die mittlere Lomitapid-Dosis an den Untersuchungszeitpunkten (Woche 126-Completers-Population; n=17) Die mittlere Dosis an Woche 126 lag bei 39,4 mg.

Die Ergebnisse auf Basis der ITT-Population lagen nur für die Wirksamkeitsphase der Studie AEGR-733-005/UP1002 vor (Tabelle 4-41). Um zusätzlich die Langzeitdaten der Sicherheitsphase und der Extensionsstudie AEGR-733-012 zu zeigen, werden in Abbildung 4-10 und Tabelle 4-42 die Ergebnisse auf Basis der Completers-Population – entsprechend der Definition im Studienprotokoll (s. Tabelle 4-35) – dargestellt.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für LDL-C-Änderung von Baseline im Zeitverlauf der Wirksamkeits- und Sicherheitsphase von AEGR-733-005/UP1002 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) – Vorher-Nachher-Vergleich Option A (s. Abbildung 4-9)

Studie	Zeitpunkt (ITT (LOCF))	LDL-C (mg/dL) MW (SD) [95 % KI]	LDL-C- Änderung zu Baseline (mg/dL) MW (SD) [95 % KI] (Option A)	LDL-C- Änderung zu Baseline (%) MW (SD) [95 % KI] p-Wert (Option A)	Lomitapid- Dosis Mittelwert (mg/mL) [95 % KI]
AEGR-733-005/UP1002					
Wirksamkeitsphase	Baseline ¹ (n = 29)	336,4 (113,5) [293,3; 379,6]	-	-	0 [. ; .]
	Woche 2 (n = 29)	305,4 (124,0) [258,2; 352,6]	-31,0 (76,0) [-59,9; -2,2]	-8,2 (20,5) [-16,0; -0,4] 0,041	5 [. ; .]

Studie AEGR-733-005/UP1002	Zeitpunkt (ITT (LOCF))	LDL-C (mg/dL) MW (SD) [95 % KI]	LDL-C- Änderung zu Baseline (mg/dL) MW (SD) [95 % KI] (Option A)	LDL-C- Änderung zu Baseline (%) MW (SD) [95 % KI] p-Wert (Option A)	Lomitapid- Dosis Mittelwert (mg/mL) [95 % KI]
	Woche 6 (n = 29)	277,8 (124,9) [230,3; 325,3]	-58,6 (85,8) [-91,2; -26,0]	-17,2 (23,7) [-26,2; -8,2] <0,001	9,6 [9,1; 10,2]
	Woche 10 (n = 29)	247,6 (130,6) [197,9; 297,3]	-88,9 (103,1) [-128,1; -49,6]	-26,4 (27,4) [-36,8; -16,0] <0,001	18,0 [16,2; 19,7]
	Woche 14 (n = 29)	204,8 (132,3) [154,4; 255,1]	-131,7 (122,0) [-178,1; -85,3]	-39,5 (34,7) [-52,7; -26,3] <0,001	32,5 [27,7; 37,3]
	Woche 18 (n = 29)	180,8 (118,6) [135,7; 225,9]	-155,7 (126,9) [-203,9; -107,4]	-45,0 (35,4) [-58,5; -31,6] <0,001	39,4 [32,2; 46,6]
	Woche 22 (n = 29)	193,9 (127,4) [145,4; 242,3]	-142,6 (135,3) [-194,0; -91,1]	-40,7 (36,7) [-54,7; -26,8] <0,001	41,9 [33,8; 49,4]
	Woche 26 (Ende der Wirksamkeitsphase) (n = 29)	189,6 (104,2) [149,9; 229,2]	-146,9 (127,1) [-195,2; -98,5]	-40,1 (31,3) [-51,9; -28,2] <0,001	38,4 [30,1; 46,8]
ITT: <i>Intention-To-Treat</i> ; LOCF: <i>Last-Observation-Carried-Forward</i> ; n: Anzahl der Patienten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall ; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein ¹⁾ Als Baseline ist der Mittelwert des LDL-C von Kontrolluntersuchung 2 und 3 (Woche -2 und 0) definiert.					

Tabelle 4-42: Ergebnisse für LDL-C-Änderung von Baseline zu jedem Untersuchungszeitpunkt der Wirksamkeits- und Sicherheitsphase von AEGR-733-005/UP1002 aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Completers) – Vorher-Nachher-Vergleich, Option A (s. Abbildung 4-9)

Studie	Zeitpunkt (Completers)	LDL-C (mg/dL) MW (SD) [95 % KI] bzw. (SD) ²	LDL-C- Änderung zu Baseline (mg/dL) MW (SD) [95 % KI] bzw. (SD) ²	LDL-C- Änderung zu Baseline (%) MW (SD) [95 % KI] bzw. (SD) ² p-Wert ³	Lomitapid- Dosis (mg/mL) MW [95 % KI] ²
AEGR-733-005/UP1002					
Wirksamkeitsphase	Baseline ¹ (n = 23)	351,9 (116,2) [301,7; 402,2]	-	-	0 [. ; .]
	Woche 2 (n = 22)	321,4 (125,7) [265,7; 377,1]	-36,7 (81,0) [-72,6; -0,8]	-9,0 (21,5) [-18,5; 0,6] 0,065	5 [. ; .]
	Woche 6 (n = 23)	294,7 (120,1) [242,7; 346,6]	-57,3 (88,9) [-95,7; -18,9]	-15,0 (23,0) [-25,0; -5,1] 0,005	10,0 [. ; .]
	Woche 10 (n = 23)	257,1 (129,5) [201,1; 313,1]	-94,8 (106,0) [-140,7; -49,0]	-26,6 (26,1) [-37,9; -15,3] <0,001	18,0 [16,1; 20,0]
	Woche 14 (n = 23)	201,8 (131,4) [145,0; 258,6]	-150,1 (121,1) [-202,5; -97,8]	-43,7 (32,2) [-57,6; -29,8] <0,001	32,8 [27,8; 37,8]
	Woche 18 (n = 21)	160,3 (107,8) [111,2; 209,3]	-197,3 (117,0) [-250,6; -144,1]	-55,4 (32,0) [-69,9; -40,8] <0,001	40,2 [32,6; 47,8]
	Woche 22 (n = 23)	179,2 (129,1) [123,3; 235,0]	-172,8 (131,9) [-229,8; -115,7]	-49,0 (35,0) [-64,1; -33,9] <0,001	42,8 [34,7; 51,0]
	Woche 26 (n = 23)	167,5 (96,1) [125,9; 209,0]	-184,5 (115,3) [-234,3; -134,6]	-50,2 (26,5) [-61,7; -38,8] <0,001	44,6 [36,1; 53,0]
Safety-Phase	Woche 36 (n = 23)	202,4 (127,2) [147,4; 257,5]	-149,5 (108,8) [-196,6; -102,4]	-42,9 (29,4) [-55,6; -30,2] <0,001	38,9 [31,3; 46,6]
	Woche 46 (n = 23)	210,1 (133,8) [152,3; 268,0]	-141,8 (117,4) [-192,6; -91,1]	-40,8 (29,4) [-53,5; -28,1] <0,001	40,9 [32,6; 49,2]
	Woche 56 (n = 23)	198,6 (122,7) [145,5; 251,6]	-153,4 (113,5) [-202,5; -104,3]	-44,0 (29,8) [-56,9; -31,1] <0,001	40,2 [32,3; 48,3]
	Woche 66 (n = 23)	194,9 (123,9) [141,3; 248,4]	-157,1 (114,9) [-206,8; -107,4]	-45,4 (28,5) [-57,7; -33,1] <0,001	40,2 [32,2; 48,3]

Studie	Zeitpunkt (Completers)	LDL-C (mg/dL) MW (SD) [95 % KI] bzw. (SD) ²	LDL-C- Änderung zu Baseline (mg/dL) MW (SD) [95 % KI] bzw. (SD) ²	LDL-C- Änderung zu Baseline (%) MW (SD) [95 % KI] bzw. (SD) ² p-Wert ³	Lomitapid- Dosis (mg/mL) MW [95 % KI] ²
	Woche 78 (n = 23)	210,2 (132,4) [152,9; 267,4]	-141,8 (143,6) [-203,8; -79,7]	-38,4 (32,2) [-52,3; -24,4] <0,001	40,2 [32,2; 48,3]
AEGR-733-012 (Safety-Population)					
Extension	Baseline (n=19)	342,8 (125,87)	-	-	- ⁴
	Woche 78 (n=19)	161,2 (59,55)	-181,7 (110,76)	-49,0 (19,46)	45,3
	Woche 126 (n=17)	188,8 (120,30)	-166,8 (100,28)	-45,5 (31,35)	39,4
	Woche 174 (n=16)	169,5 (80,09)	-177,1 (85,34)	-51,0 (16,03)	41,9
	Woche 222 (n=15)	128,9 (80,18)	-205,6 (132,41)	-58,5 (24,25)	42,7
	Woche 246 (n=14)	143,4 (83,18)	-224,9 (108,97)	-60,1 (18,51)	- ⁴
	Woche 270 (n=9)	82,2 (51,08)	-250,7 (101,66)	-74,0 (19,10)	- ⁴
	Woche 294 (n=3)	134,7 (24,58)	-151,0 (24,58)	-51,1 (10,11)	- ⁴
n: Anzahl der Patienten; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall ¹⁾ Als Baseline ist der Mittelwert des LDL-C von Kontrolluntersuchung 2 und 3 definiert. ²⁾ Die Extensionsstudie AEGR-733-012 berichtet keine Konfidenzintervalle. ³⁾ Die p-Werte der Studie AEGR-733-005/UP1002 wurden mittels gepaarten t-Tests bestimmt, für AEGR-733-012 wurde eine <i>Mixed Model Repeated Measures</i> -Analyse verwendet, um die prozentuale Änderung von Baseline über alle Besuchszeitpunkte bis Woche 126 zu testen, adjustiert für Baseline-Werte. ⁴⁾ Angaben zur Dosis lagen bei AEGR-733-012 nicht bei allein Zeitpunkten vor.					

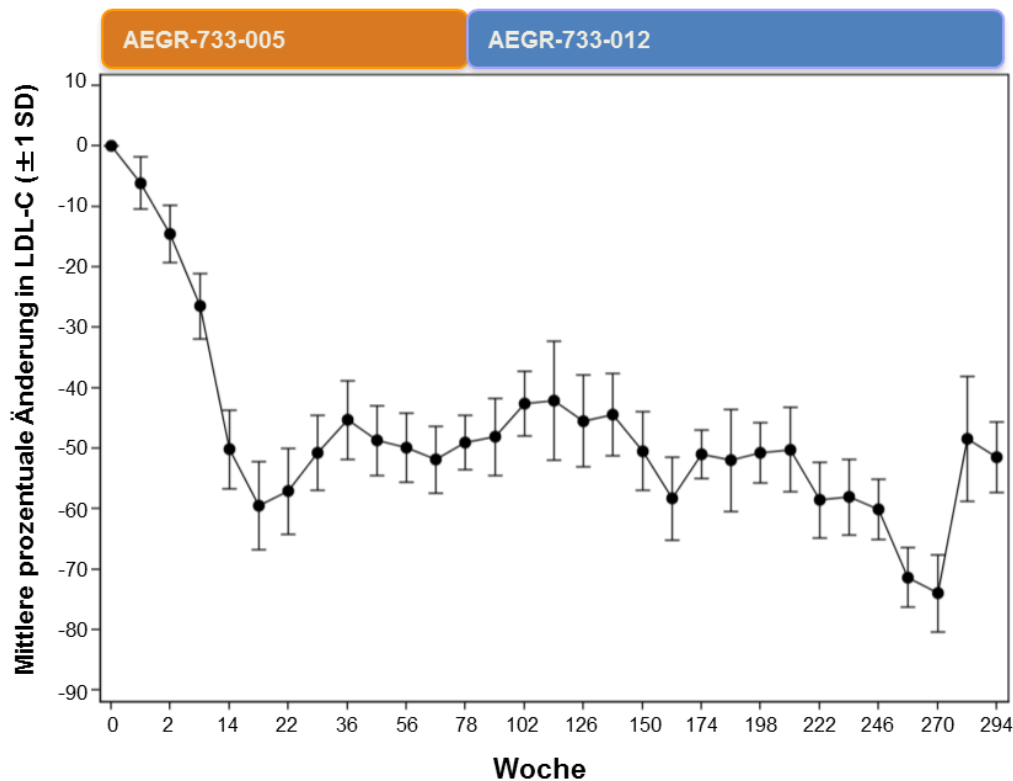


Abbildung 4-11: Mittlere prozentuale Änderung im LDL-C-Wert (± 1 SD) während der Studie AEGR-733-005 (Woche 0 – 78) und deren Extension AEGR-733-012 (ab Woche 78) (Completers-Population; ab Woche 258 hatten weniger als 50 % der Patienten Daten, die jeweiligen Patientenzahlen sind in Tabelle 4-42 angegeben).

SD: Standardabweichung; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin

Die Behandlung mit Lomitapid führte schon nach zwei Wochen zu einer signifikanten mittleren LDL-C-Wert-Reduktion von 31 mg/dL (8 %, ITT, Tabelle 4-41). Mit steigender Lomitapid-Dosis sank auch der LDL-C-Wert drastisch um 156 mg/dL (45 %, ITT) bis Woche 18. Bis zum Ende der Wirksamkeitsphase wurde die mittlere Lomitapid-Dosis von 40 mg nicht mehr stark variiert und dies korrelierte mit einem Plateau in der Reduktion des LDL-C-Werts. Zudem war die prozentuale LDL-C-Wert-Senkung ab Woche 6 zu jedem Zeitpunkt statistisch signifikant und klinisch relevant mit einem p-Wert von $<0,001$.

Auch in der Sensitivitätsanalyse (Completers-Population; Tabelle 4-42, Abbildung 4-10 und Abbildung 4-11) bestätigt sich der Hinweis auf einen Dosis-Wirk-Zusammenhang der Lomitapid-Behandlung. Das Plateau der LDL-C-Senkungen lag bei circa 40 mg Lomitapid-Dosis (ab Woche 18). Die Spitze der LDL-C-Senkung wurde mit einer Reduktion um 197 mg/dL bzw. 55 % im Vergleich zum Baseline-Wert gleichzeitig mit der maximalen Lomitapid-Dosis an Woche 18 erreicht. Trotz des leichten Anstiegs des LDL-C-Werts in der Sicherheitsphase von AEGR-733-005 liegt zu jedem Zeitpunkt auch über die Extensionsstudie eine hochsignifikante und stabile LDL-C-Reduktion im Vergleich zum Baseline-Wert vor ($p<0,001$).

Zusammenfassend zeigen sowohl die Analyse der ITT- als auch die der Completers-Population eine dramatische Reduktion des LDL-C-Werts ab Woche 6 mit Lomitapid-Behandlung ($p < 0,001$). Die Reduktion deutet einen Dosis-Wirk-Zusammenhang an (dieser ist in einer Subgruppenanalyse in Abschnitt 4.3.2.3.3.4.3 detailliert dargestellt). Der beobachtete leichte Anstieg des LDL-C-Werts während der Sicherheitsphase ist wahrscheinlich auf die Änderung der Apherese-Frequenz und eine leichte Senkung der Lomitapid-Dosis zurückzuführen. Dennoch verblieb die prozentuale LDL-C-Wert-Reduktion über die gesamte Zeit der Studie AEGR-733-005 (ITT- und Completers-Population) und deren Verlängerung AEGR-733-012 (Completers-Population) stabil und statistisch signifikant im Vergleich zur Baseline ($p < 0,001$) (s. auch Abbildung 4-11).

4.3.2.3.3.1.3 Erreichen von LDL-C-Zielwerten

In den Studien AEGR-733-005 und AEGR-733-012 wurden sogenannte „Responder“ definiert. Diese zeichneten sich durch eine mind. 15-prozentige LDL-C-Wert-Reduktion ohne klinisch bedeutsame Verschlechterung der Leberfunktion (Bedarf der Studienunterbrechung) aus. Internationale Leitlinien sehen für erwachsene Personen einen LDL-C-Zielwert von 100 mg/dL und für Personen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko einen Zielwert von 70 mg/dL vor (s. Modul 3). Auf Basis der bereits durchgeführten Phase 1 und 2-Studien wurde außerdem eine wahrscheinliche minimale mittlere LDL-C-Reduktion durch Lomitapid von 25 % erwartet, welche auch zur Fallzahlberechnung verwendet wurde. Daher wurde das Erreichen einer LDL-C-Reduktion von 15 % und 25 % sowie der Zielwerte von 100 mg/dL und 70 mg/dL für die ITT-Populationen bis Ende der Studie AEGR-733-012 betrachtet. Die Odds Ratios mit dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten wurden post-hoc für dieses Dossier berechnet.

Tabelle 4-43: Anzahl der Patienten, die mind. zu einem Zeitpunkt eine 15- oder 25-prozentige Reduktion des LDL-C-Werts von Baseline bis Woche 26, Woche 78 und Ende der Extensionsstudie erreichten (Responder-Analyse, ITT, Vergleichsoption B (s. Abbildung 4-9))

Responder-Kategorien ¹	Gesamtpopulation			Patienten mit LDL-Apherese		
	Run-in ²	Lomitapid-Behandlung		Run-in ²	Lomitapid-Behandlung	
	n (%) ³	n (%) ³	OR ³ [95 % KI] p-Wert ⁴	n (%) ³	n (%) ³	OR ⁴ [95 % KI] p-Wert ⁴
AEGR-733-005/UP1002 (Run-in vs. bis Ende Wirksamkeitsphase (Woche 26)) n=29 / n=10						
≥ 15 %-Reduktion der LDL-C-Konzentration	17 (58,6)	24 (82,8)	3,33 [0,92; 12,11] p=0,0522	5 (17,2)	9 (31,0)	5,0 [0,58; 42,80] p=0,1025
≥ 25 %-Reduktion der LDL-C-Konzentration	7 (24,1)	22 (75,9)	8,50 [1,96; 36,79] p=0,0006	4 (13,8)	7 (24,1)	4,00 [0,45; 35,79] p=0,1797
LDL-C-Reduktion auf < 100 mg/dL	0	15 (51,7)	n.a. ⁵ p=0,0001	0	5 (17,2)	n.a. ⁵ p=0,0253

Responder-Kategorien ¹	Gesamtpopulation			Patienten mit LDL-Apherese		
	Run-in ²	Lomitapid-Behandlung		Run-in ²	Lomitapid-Behandlung	
	n (%) ³	n (%) ³	OR ³ [95 % KI] p-Wert ⁴	n (%) ³	n (%) ³	OR ⁴ [95 % KI] p-Wert ⁴
LDL-C-Reduktion auf < 70 mg/dL	0	8 (27,6)	n.a. ⁵ p=0,0047	0	4 (13,8)	n.a. ⁵ p=0,0455
AEGR-733-005/UP1002 (Run-in vs. bis Ende der Sicherheitsphase (Woche 78)) n=29 / n=10						
≥ 15 %-Reduktion der LDL-C-Konzentration	17 (58,6)	25 (86,2)	5,00 [1,10; 22,82] p=0,0209	5 (17,2)	9 (31,0)	5,0 [0,58; 42,80] p=0,1025
≥ 25 %-Reduktion der LDL-C-Konzentration	7 (24,1)	23 (79,3)	9,00 [2,09; 38,79] p=0,0003	4 (13,8)	7 (24,1)	4,00 [0,45; 35,79] p=0,1797
LDL-C-Reduktion auf < 100 mg/dL	0	16 (55,2)	n.a. ⁵ p=0,0001	0	5 (17,2)	n.a. ⁵ p=0,0253
LDL-C-Reduktion auf < 70 mg/dL	0	9 (31,0)	n.a. ⁵ p=0,0027	0	4 (13,8)	n.a. ⁵ p=0,0455
AEGR-733-005/UP1002 und AEGR-733-012 (Run-in vs. bis Ende der Studien⁷) n=19 / n=6						
≥ 15 %-Reduktion der LDL-C-Konzentration	12 (41,4)	19 (65,5)	n.a. ⁵ p=0,0082	3 (10,3)	6 (20,7)	n.a. ⁵ p=0,0833
≥ 25 %-Reduktion der LDL-C-Konzentration	3 (10,3)	19 (65,5)	n.a. ⁵ p=0,0001	2 (6,9)	6 (20,7)	n.a. ⁵ p=0,0455
LDL-C-Reduktion auf < 100 mg/dL	0	14 (48,3)	n.a. ⁵ p=0,0002	0	5 (17,2)	n.a. ⁵ p=0,0253
LDL-C-Reduktion auf < 70 mg/dL	0	12 (41,4)	n.a. ⁵ p=0,0005	0	5 (17,2)	n.a. ⁵ p=0,0253
n: Anzahl der Patienten; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio ¹⁾ Ein Patient wurde dann als „Responder“ gewertet, wenn eine der oben genannten Kategorien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Woche 8 und der jeweiligen Lomitapid-Behandlungsphase (bis Woche 26 bzw. Woche 78 bzw. Ende der Extensionsstudie) auftrat. Die Ergebnisse basieren auf direkt gemessenen LDL-C-Werten. ²⁾ Die LDL-C-Änderung in der Run-in-Phase ist als Differenz zwischen dem mittleren Baseline-LDL-C-Wert (Besuch 2 und 3) und dem berechneten LDL-C zum Screening-Zeitpunkt (Besuch 1) definiert. ³⁾ Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl der Patientenpopulation in der jeweiligen Phase (n=29 bzw. n=19). ⁴⁾ Es wird die Response-Rate zwischen der Run-in-Phase und der jeweiligen Lomitapid-Behandlungsphase berechnet. Die Berechnung weiterer Effektmaße, wie Risk Ratio und Absolute Risikodifferenz, sind in diesem speziellen Fall nicht sinnvoll, da keine voneinander unabhängigen Gruppen vorliegen. Es werden die gleichen Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkte miteinander verglichen. Bei verbundenen Paaren ist es nicht angemessen diese Effektschätzer zu berechnen, wohingegen bei diesem Design Odds Ratio das sinnvollste Maß darstellt [66]. ⁵⁾ Der p-Wert wurde mittels <i>McNemar's Test of correlated proportions</i> berechnet, als Vergleich der Responder-Rate in der Run-in-Phase zur Rate in der jeweiligen Lomitapid-Behandlungsphase (bis Woche 26 bzw. Woche 78 bzw. Ende der Extensionsstudie). ⁶⁾ OR lassen sich (insbesondere bei der geringen Stichprobengröße) nicht berechnen, da die Anzahl der Responder und/oder Nicht-Responder in der Kontrollgruppe (Run-in) null beträgt. ⁷⁾ Der letzte Untersuchungszeitpunkt der Extensionsstudie war an Woche 294 (einschl. AEGR-733-005/UP1002)						

In der 6-wöchigen Run-in-Phase ohne Lomitapid-Behandlung und mit stabiler Begleittherapie (mLLT sowie Apherese) wurde im Mittel nur eine sehr geringe Änderung des LDL-C-Werts

ermittelt (s. Tabelle 4-39). Der primäre Endpunkt der Studien AEGR-733-005/UP1002 und AEGR-733-012 war die prozentuale Änderung im LDL-C-Wert von Baseline. Ergänzend wurden post-hoc für dieses Dossier die entsprechenden Behandlungsdifferenzen zwischen der Run-in-Phase (kein Lomitapid) und der verschiedenen Studienphasen (Behandlung mit Lomitapid) berechnet. Zusätzlich wurde diese Analyse post-hoc für die Subgruppe, Patienten, die mit LDL-Apherese behandelt wurden, durchgeführt.

Tabelle 4-39). Dennoch haben 17 der Patienten (58,6 %) eine 15-prozentige Reduktion des LDL-C-Wertes zu mindestens einem Zeitpunkt der Run-in-Phase erreicht. Dies ist höchstwahrscheinlich auf die während der Studie vorgeschriebene sehr fettarme Diät zurückzuführen, welche die Patienten erst ab Screening-Zeitpunkt einhalten mussten sowie auf die potentiell leicht optimierte Begleittherapie zu Beginn der Run-in-Phase zurückzuführen. Den Grenzwert von 100 mg/dL oder gar 70 mg/dL LDL-C wies aber keiner der Patienten bis Baseline auf.

Unter zusätzlicher Behandlung mit Lomitapid haben 22 Patienten (79,5 %) mindestens zu einem Zeitpunkt der Wirksamkeitsphase von AEGR-733-005 eine 25-prozentige Reduktion des LDL-C-Werts erreicht (OR 8,50; 95 % KI [1,96; 36,79]; $p=0,0006$). Bei 15 Patienten (51,7 %; $p=0,0001$) wurde sogar der Zielwert von 100 mg/dL und bei 8 Patienten (27,6 %; $p=0,0047$) der Zielwert von 70 mg/dL mindestens einmal während der 26 Wochen erreicht. Bis zum Ende der Extensionsstudie erreichten sogar 41,4 % (12 Patienten; $p=0,0005$) einen LDL-C-Wert von unter 70 mg/dL.

Betrachtet man nur die Patienten, die LDL-Apherese erhielten, zeigt sich ein ähnliches Bild. Die Behandlung mit LDL-Apherese in der Run-in-Phase führte bei keinem Patienten zum Erreichen der LDL-C-Zielwerte von 100 mg/dL oder 70 mg/dL. Bis zum Ende der Extensionsstudie erreichten hingegen 5 von 6 Patienten unter Lomitapid-Behandlung LDL-C-Werte von unter 70 mg/dL ($p=0,0253$). Dies zeigt die dramatische, klinisch relevante Senkung des LDL-C-Werts durch die Lomitapid-Behandlung, denn HoFH-Patienten ist es regelhaft nicht möglich unter konventioneller lipidsenkender Therapie diesen Zielwert zu erreichen (s. Modul 3). Dieser Umstand wird durch die geringe LDL-C-Reduktion der Run-in-Phase trotz maximaler konventioneller lipidsenkender Behandlung bestätigt.

4.3.2.3.3.1.1.4 Zusammenfassung des Endpunkts LDL-C-Änderung (Vorher-Nachher-Vergleich)

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse zur Änderung des LDL-C-Werts aus der Studie AEGR-733-005 sowohl in der ITT- als auch in der jeweiligen Completers-Population eine dramatische Reduktion des LDL-C-Werts ab Woche 6 nach Beginn der Behandlung mit Lomitapid im Vergleich zu Baseline-Werten bzw. der Behandlung ohne Lomitapid (Run-in-Phase von AEGR-733-005). Die Reduktion war zu jedem Zeitpunkt statistisch signifikant und erreichte ab Woche 6 ein Signifikanzniveau von unter 0,1 % und eine Reduktion von über 40 bzw. 50 % des Baseline-LDL-C-Werts (ITT- bzw. Completers-Population). 15 der insgesamt 29 Patienten (51,7 %; $p=0,0001$) erreichten außerdem mindestens einmal während der Studie den von Leitlinien empfohlenen LDL-C-Zielwert von 100 mg/dL. Auch unter

Betrachtung der Subgruppe „Patienten, die mit LDL-Apherese behandelt wurden“ (n=10) bestätigen sich die Ergebnisse, es lag eine LDL-C-Reduktion von 41,9 % bis Ende der Wirksamkeitsphase vor ($p=0,0022$).

Unter der 6-wöchigen Behandlung mit lipidsenkender Begleittherapie (LDL-Apherese und/oder mLLT) wurde hingegen eine LDL-C-Wert-Senkung von nur 9 % (bzw. 13 % in der Subgruppe) beobachtet. Dies zeigt die Stabilität der LDL-C-Werte bei HoFH-Patienten unter konventioneller Behandlung deutlich auf.

Darüber hinaus hat die Langzeitbetrachtung während der Extensionsstudie AEGR-733-012 zum einen die langfristig effiziente Wirksamkeit und zum anderen einen Hinweis auf eine Dosis-Wirk-Abhängigkeit von Lomitapid gezeigt. Die mittlere Maximaldosis der Patienten betrug am Ende der Studie 40 mg und die langfristige LDL-C-Reduktion lag bei dieser Dosis bei ungefähr 40 % (Woche 126).

All diese Ergebnisse zeigen die dramatische, statistisch signifikante ($p<0,001$) und klinisch relevante Senkung des LDL-C-Werts durch die Behandlung mit Lomitapid begleitend zu individueller maximaler lipidsenkender Therapie auf.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudien AEGR-733-005/UP1002 und AEGR-733-012 können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden. So liegen mehrheitlich Patienten kaukasischer Herkunft vor und in Deutschland ist von einer vergleichbaren konventionellen lipidsenkenden Therapie (Diät, mLLT und ggf. Apherese) auszugehen. Die Auftitrierung und Dosisstärken in der Studie stimmen mit denen der deutschen Zulassung überein. Es liegen keine Gründe vor, anzunehmen, dass die Ergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.3.3.1.2 Historischer Vergleich

Zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Lomitapid liegen nachweislich nur die einarmige Zulassungsstudie (AEGR-733-005/UP1002) und deren Extension (AEGR-733-012) vor. Wie in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.1 und Abbildung 4-9 dargestellt, ist die Studie AEGR-733-005/UP1002 auf Grund ihres Baseline-kontrollierten Studiendesigns für verschiedene Vorher-Nachher-Vergleiche geeignet. Darüber hinaus wird im Folgenden ein Vergleich der Studie AEGR-733-005/UP1002 mit historischen Daten der zweckmäßigen Vergleichstherapie LDL-Apherese dargelegt (s. auch Abbildung 4-9).

Bei der Studie AEGR-733-005/UP1002 durfte die begleitende, maximale lipidsenkende Therapie der Patienten (mLLT, Diät und ggf. Apherese) während der Wirksamkeitsphase bis Woche 26 nicht verändert werden. Anschließend – bis zum Ende der Extensionsstudie – durfte diese bei Erreichen von LDL-C-Zielwerten jedoch reduziert werden. In den identifizierten Publikationen zu Studien mit LDL-Apherese als Intervention erhielten die Patienten ebenfalls eine individuelle, stabile medikamentöse lipidsenkende Therapie, die als mLLT gewertet werden kann. Eine Veränderung dieser Begleittherapie wurde nicht berichtet. Um also eine ausreichende Vergleichbarkeit der Therapieschemata zu gewährleisten und den Effekt von Lomitapid klar beurteilen zu können (stabile Begleittherapie), wird im Folgenden

nur der Vergleich der Wirksamkeitsphase der Studie AEGR-733-005/UP1002 (Woche 26) mit den LDL-Apherese-Studien dargestellt.

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung von Prozent LDL-C-Änderung von Baseline – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich)

Studie	Operationalisierung
AEGR-733-005/ UP1002	Die Reduktion des LDL-C-Spiegels war der primäre Endpunkt der Studie. Hierfür wurde der LDL-C-Wert der Patienten direkt gemessen. Eine ergänzende Berechnung war nur möglich, sofern der Triglyzerid-Wert < 400 mg/dL lag. Die LDL-C-Werte wurden an folgenden Zeitpunkten ermittelt: Prä-LDL-Apherese Die LDL-C-Werte von acht Patienten, die während der Studie mit LDL-Apherese behandelt wurden, wurden post-hoc mittels Review der Patientenberichte der jeweiligen Zentren ermittelt. Run in - Screening-Besuch (Woche -12 bis -6) - 4 Wochen nach Beginn der Run-in-Phase (Woche -2) - Baseline (Woche 0/Tag 1) Wirksamkeitsphase - alle Untersuchungszeitpunkte (Woche 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26) Sicherheitsphase - Alle Untersuchungszeitpunkte (Woche 36, 46, 56, 66, 78) Follow up - Woche 84 (falls die Patienten nicht in die Extensionsstudie übergegangen sind) Bei Patienten, die eine Apherese-Behandlungen erhielten, wurde der LDL-C-Wert möglichst direkt vor der Apherese-Behandlung ermittelt, um einen Einfluss des Rebound-Effekts der Apherese auf die LDL-C-Messung zu verhindern. Nach Etablierung dieses Zeitpunkts wurde dieser immer relativ zur Apherese-Behandlung beibehalten, um die LDL-C-Werte immer an demselben Punkt der LDL-C-Rebound-Kurve zu ermitteln. Im Falle eines Studienabbruchs wurde der LDL-C-Wert ebenfalls bestimmt.
Di Minno et al. (1990)	LDL-Apherese zur Analyse von 36 ml pro Patient, entnommen zwischen 9:00 und 9:30 morgens. Lipoprotein-Bestimmung vor und nach der LDL-Apherese und an Tag 2, 7 und 14 sowie vor und nach der zehnten LDL-Apherese Behandlung (nach 5 Monaten regulärer Behandlung).
Gordon et al. (1992)	LDL-C direkt gemessen und berechnet über die Friedewald-Gleichung: $\text{LDL-C} = \text{TC} - \text{HDL-C} - \text{TG}/5$ Die Bestimmung der Lipidwerte fand direkt vor und nach jeder Apherese-Behandlung statt sowie während der 4-wöchigen Rebound-Phase. Die berechneten LDL-C-Werte wurden zu Baseline und vor und nach der Behandlung in 6-Wochen-Intervallen mittels direkter LDL-C-Messung validiert. Zur Bestimmung des mittleren LDL-C-Wertes über die Zeit (Berücksichtigung des Rebound-Effekts) wurde ein <i>Area Under the Curve</i> (AUC)-Ansatz gewählt.
Gordon et al. (1998)	LDL-C direkt gemessen und berechnet über die Friedewald-Gleichung: $\text{LDL-C} = \text{TC} - \text{HDL-C} - \text{TG}/5$ Bestimmung des LDL-C-Wertes alle 12 Wochen durch ein zentrales Labor.
Graesdal et al. (2012)	LDL-C wurde vor und nach den Apherese-Behandlungen bestimmt. Der mittlere LDL-C-Wert zwischen den Apherese-Behandlungen wurde nach Kroon et al. bzw. Thompson et al. (Rebound-Koeffizient = 0,64) berechnet [31, 67]:

$\text{LDL-C} = \text{LDL-C}_{\text{prä}} + 0,64 * (\text{LDL-C}_{\text{post}} - \text{LDL-C}_{\text{prä}})$	
Koga et al. (1999)	Die Lipoprotein-Konzentrationen wurden zu Baseline sowie direkt vor und unmittelbar nach der LDL-Apherese-Behandlung ermittelt und die LDL-C-Werte mittels Friedewald-Gleichung berechnet: $\text{LDL-C} = \text{TC} - \text{HDL-C} - \text{TG}/5$ Der mittlere LDL-C-Wert über die Zeit wurde wie folgt berechnet: $\text{LDL-C} = (\text{bc} + 5\text{a} - 5\text{b})/\text{C}$ (a = post-LDL-C-Wert; b = prä-LDL-C-Wert der nachfolgenden Behandlung; C = Tage zwischen jeder Behandlung)
AUC: Area Under the Curve; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; TC: Gesamt-Cholesterin; HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; TG: Triglyzeride	

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für LDL-C-Änderung von Baseline in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – historischer Vergleich

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AEGR-733-005/UP1002	k.A. ¹	nein	ja	ja	ja	k.A. ¹
Di Minno et al. (1990)	k.A. ¹	nein	k.A. ³	ja	ja	k.A. ¹
Gordon et al. (1992)	hoch ²	nein	unklar ⁴	ja	ja	niedrig ²
Gordon et al. (1998)	k.A. ¹	nein	k.A. ³	ja	ja	k.A. ¹
Graesdal et al. (2012)	k.A. ¹	nein	k.A. ³	ja	ja	k.A. ¹
Koga et al. (1999)	k.A. ¹	nein	unklar ⁴	ja	ja	k.A. ¹
k.A.: Keine Angabe ¹⁾ Das Verzerrungspotential der Studien und Endpunkte kann nicht beurteilt werden, da keine Randomisierung vorliegt. ²⁾ Die 10 homozygoten Patienten bei Gordon et al. erhielten alle LDL-Apherese. Die heterozygoten Patienten wurden in einem Verhältnis von 4:1 auf die beiden Behandlungsarme Apherese und keine Apherese randomisiert. Da es sich um einen objektiv erhobenen Endpunkt handelt, der weder von Patient noch vom behandelnden Arzt direkt beeinflusst werden kann, wird trotz des hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene von einem niedrigen Verzerrungspotential des Endpunkts ausgegangen. ³⁾ Es liegen Beobachtungsstudien ohne Randomisierung vor, somit kann das ITT-Prinzip nicht angewendet werden. ⁴⁾ Es sind keine Angaben zur Umsetzung des ITT-Prinzips gemacht. Alle HoFH-Patienten wurden mit LDL-Apherese behandelt.						

Es liegt bei der einarmigen, offenen Studie AEGR-005/UP1002 keine randomisierte Studie vor. Daher kann das Verzerrungspotential nicht beurteilt werden, es muss aber von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden. Bei dem erhobenen Endpunkt LDL-C-Änderung handelt es sich jedoch um einen Parameter, der objektiv bestimmt wird und somit nur ein niedriges Verzerrungspotential hat, da weder der Patient noch die behandelnden Personen die Erhebung und Auswertung direkt beeinflussen können. Daher wird generell von einem niedrigen Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ausgegangen. Dennoch ist von einer hohen Unsicherheit der prä-LDL-Apherese-LDL-C-Werte der Patienten der Studie auszugehen, da diese Werte post-hoc mittels Review der Patientenberichte der jeweiligen Zentren ermittelt wurden.

Bei der Suche nach Studien mit LDL-Apherese als Intervention im Anwendungsgebiet HoFH wurden überwiegend Beobachtungsstudien identifiziert, auf die das ITT-Prinzip nicht angewandt werden kann und bei denen somit auch das Verzerrungspotential nicht beurteilt werden kann. Es muss aber generell von einem hohen Verzerrungspotential bei unkontrollierten Studien ausgegangen werden. Auch bei den drei kontrollierten Studien, Gordon et al. (1992), Bosch et al. und Di Minno et al. bestand der Kontrollarm aus HeFH-Patienten bzw. gesunden Probanden, wohingegen die HoFH-Patienten der Studien alle mit LDL-Apherese behandelt wurden. Gordon et al. (1992) war die einzige randomisierte Studie, die als Evidenz zur LDL-Apherese im Anwendungsgebiet HoFH identifiziert wurde. Da der Endpunkt LDL-C-Wert objektiv erhoben und ausgewertet wurde und nicht direkt durch Patienten oder Behandler beeinflusst werden kann, wird trotz der oben genannten Einschränkungen von einem niedrigen Verzerrungspotential für diesen Endpunkt bei allen Studien und insbesondere bei der randomisierten Studie Gordon et al. (1992) ausgegangen.

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.

Für die Studienteilnehmer von AEGR-733-005/UP1002, die mit LDL-Apherese während der Studie behandelt wurden, wurden post-hoc deren LDL-C-Werte ermittelt, die vor Beginn der LDL-Apherese-Behandlung vorlagen. Von den zehn Patienten, welche mit LDL-Apherese behandelt wurden, konnte die prä-LDL-Apherese-Werte von acht Patienten ermittelt werden.

Wie in Tabelle 4-26 dargestellt, wurden insgesamt sechs Studien bzw. fünf Studien und eine Extension als historische Kontrollen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie LDL-Apherese identifiziert und für den historischen Vergleich herangezogen. Bei allen dieser Studien wurde der LDL-C-Wert zu Baseline (vor der ersten LDL-Apherese-Behandlung) und über die Zeit (TAC) nach regelmäßiger Behandlung erhoben. Die Ergebnisse der Studien sind in Tabelle 4-46 dargestellt. Es werden, sofern vorhanden, Standardabweichung und Konfidenzintervalle der LDL-C-Werte dargestellt. In den Publikationen fehlende Werte wurden, sofern möglich, nachberechnet.

Die Ergebnisse von Di Minno et al., Gordon et al. (1992) und Koga et al. wurden zu einem Mittelwert zusammengefasst. Gordon et al. (1998) und Graesdal et al. berichteten hierfür nicht ausreichend Daten. Außerdem stellt der Baseline-Wert bei Graesdal et al. den LDL-C-Wert vor jeglicher lipidsenkender Behandlung dar, wohingegen die anderen Publikationen den LDL-C-Wert bei bereits vorliegender maximal tolerierter medikamentöser Therapie und fettarmer Diät angeben. Die Limitationen hinsichtlich der Zusammenfassung der Ergebnisse der drei Studien werden in Abschnitt 4.4.1 näher diskutiert.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für LDL-C-Änderung von Baseline aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – historischer Vergleich

Studie	Zeitpunkt (Anzahl der Patienten)	LDL-C (mg/dL) MW (SD) [95 % KI] ¹	LDL-C-Änderung zu Baseline (mg/dL) MW (SD) [95 % KI]	LDL-C-Änderung zu Baseline (%) MW (SD) [95 % KI] p-Wert ²
Intervention (Lomitapid): AEGR-733-005 (ITT)				
prä-LDL- Apherese	vor Behandlung (n = 8)	560,3 (191,0) [400,55; 719,95]	-245,0 (147,2) [-368,05; -121,87]	-41,6 (17,0) [-55,83; -27,35] 0,0002
	Baseline ³ (n = 8)	315,3 (110,9) [222,56; 408,0]		
Wirksamkeits- phase	Baseline ³ (n = 8)	315,3 (110,9) [222,56; 408,0]	-158,6 (110,8) [-251,21; -65,92]	-48,8 (26,6) [-71,05; -26,59] 0,0013
	Woche 26 (n = 8)	156,7 (108,1) [66,38; 247,07]		
Zweckmäßige Vergleichstherapie (LDL-Apherese): historische Kontrollen				
Di Minno et al. (1990)	Baseline (n = 5)	620 (95,7) [501,2;738,8]	-141	-22,7
	5 Monate (10. Behandlung) (n = 5) ⁴	479 (59,9) [404,6; 553,4]		
Gordon et al. ⁷ (1992)	Baseline (n = 10)	447 (143) [344,7;549,3]	-237	-53
	TAC ⁵ (n = 10)	210 (62) [165,6; 254,4]		
Koga et al. (1999)	Baseline ⁶ (n = 2)	619 (139) [-629,9; 1867,9]	-370	-60
	TAC ⁶ (n = 2)	249 (2,7) [224,7 ;273,3]		
Gesamt ¹	Baseline (n = 17)	518,1 (94,9) [456,1;580,1]	-224,4	-43,3
	TAC (n = 17)	293,7 (41,9) [266,3;321,1]		

Studie	Zeitpunkt (Anzahl der Patienten)	LDL-C (mg/dL) MW (SD) [95 % KI] ¹	LDL-C-Änderung zu Baseline (mg/dL) MW (SD) [95 % KI]	LDL-C-Änderung zu Baseline (%) MW (SD) [95 % KI] p-Wert ²
Gordon et al. ⁷ (1998)	Baseline (n = 7)	480	2 Jahre: -70 4 Jahre: -128	2 Jahre: -15 4 Jahre: -27
	Jahr 2 (n = 7)	410		
	Jahr 4 (n = 7)	352		
Graesdal et al. (2012)	Baseline (n = 7)	704 (592 – 1268)	-542	-78
	TAC (n = 7)	162 (135 – 220)		

n: Anzahl der Patienten; ITT: Intention-To-Treat; LOCF: Last-Observation-Carried-Forward; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein; KI: Konfidenzintervall; TAC: mittlere LDL-C-Konzentration über die Zeit während der Behandlungsperiode

¹) Die 95 % KI für die Mittelwerte der LDL-Apherese-Studien wurde mittels einer t-Verteilung berechnet. Das KI und die mittlere LDL-C-Wert-Änderung für den Gesamteffekt wurden anhand einer Normalverteilung berechnet (*Fixed-Effects*-Modell, gewichtet nach den Patientenzahlen).

²) Der p-Wert der Studie AEGR-733-005/UP1002 wurde mittels gepaartem t-Test ermittelt.

³) Als Baseline der Wirksamkeitsphase ist der Mittelwert des LDL-C-Wertes von Kontrolluntersuchung 2 und 3 (Woche -2 und 0) definiert, um einen möglichst verlässlichen Baseline-Wert zu erhalten.

⁴) Ermittelt 14 Tage nach der zehnten regulären (alle 2 Wochen) LDL-Apherese-Behandlung

⁵) LDL-C-Werte berechnet nach Friedewald. Der Woche 22-Wert ergibt sich aus den mittleren LDL-C-Werten über die Zeit (Area under the curve, AUC)

⁶) Umrechnung: 1 mmol/L = 38,67 mg/dL

⁷) Es muss beachtet werden, dass die Patienten von Gordon et al. doppelt gewertet werden, da es sich um eine Studie mit der sich daran anschließenden Extensionsstudie handelt. In der Extensionsstudie lagen jedoch für die Auswertung der Lipidkonzentrationen nur Werte von sieben Patienten vor, obwohl zehn Patienten die Studie begonnen haben.

Bei Betrachtung des historischen Vergleichs ergibt sich, dass die Behandlung mit Lomitapid (Reduktion des LDL-C um 41,6 %) im direkten Vergleich beider Methoden keinen Vorteil gegenüber der Behandlung mit LDL-Apherese (Reduktion des LDL-C um 43,3 %) zeigt. Hierbei ist allerdings zum einen die Qualität der Publikationen zur LDL-Apherese zu beachten. So gibt es keine Kontrollgruppen zu den behandelten HoFH-Patienten, keine der Studien ist randomisiert und/ oder verblindet. Da LDL-C ein objektiv erhobener und ausgewerteter Endpunkt ist, wird trotzdem von einem geringen Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ausgegangen. Jedoch werden in den Publikationen unterschiedliche LDL-Apherese-Methoden über unterschiedliche Zeiträume verwendet. Die Studienpopulation ist außerdem sehr klein und die Diagnose HoFH wurde im Gegensatz zu AEGR-733-005/UP1002 nicht genetisch bestätigt.

Die außergewöhnlich starke Senkung des LDL-C-Wertes bei Graesdal et al. (78 %) ist höchstwahrscheinlich auf die Begleittherapie und die hohe LDL-Apherese-Frequenz zurückzuführen. So wird in dieser Studie der Baseline-Wert als der Wert definiert, der gemessen wurde, als die Patienten diagnostiziert wurden und somit noch komplett unbehandelt waren. Die LDL-C-Reduktion wird also durch konventionelle medikamentöse lipidsenkende Therapie (Statine und Ezetimib), fettarme Diät und LDL-Apherese bewirkt,

wohingegen die anderen Publikationen, einschließlich AEGR-733-005/UP1002, einen Baseline-Wert von bereits konventionell therapierten Patienten (Statine und tlw. weiter lipidsenkende Medikament; s. Tabelle 4-30) berichten. Die LDL-Apherese wurde bei Graesdal et al. einmal pro Woche durchgeführt, wohingegen bei den anderen Publikationen im Mittel eine Behandlung alle neun bis 14 Tage üblich war.

Gordon et al. berichtet in der Ursprungsstudie von 1992 eine LDL-C-Senkung von 53 % über 24 Wochen. Die Extension zu dieser Studie von 1998 hingegen seit über einen Zeitraum von zwei und vier Jahren nur eine Reduktion von 15 bzw. 27 %. Dies deutet darauf hin, dass langfristig keine stabile LDL-C-Senkung durch LDL-Apherese bewirkt wird. Natürlich sind hier mögliche Gründe eine Änderung der Begleitmedikation und der LDL-Apherese-Frequenz, welche im Detail nicht in der Publikation berichtet werden.

Darüber hinaus ist es äußerst ausschlaggebend, dass Lomitapid laut Fachinformation „begleitend“ eingesetzt wird, somit ist der direkte Vergleich mit der Wirksamkeit von LDL-Apherese klinisch nicht relevant. HoFH-Patienten erreichen in den meisten Fällen bei maximal lipidsenkender Behandlung einschließlich LDL-Apherese die Zielwerte von 100 mg/dL nicht, was anhand der in Tabelle 4-46 dargestellten Baseline-Werte (abzgl. Graesdal et al.) deutlich abzulesen ist. Daher ist Lomitapid *ergänzend* zu konventioneller lipidsenkender Medikation – inklusive der Behandlung mit LDL-Apherese – angezeigt.

Besonders im deutschen Versorgungskontext ist die Anwendung von LDL-Apherese weit verbreitet und daher äußerst relevant. Außerdem ist Lomitapid geeignet, den Rebound-Effekt der LDL-Apherese auszugleichen. So sind die oben genannten Werte mittlere LDL-C-Konzentrationen, die direkt nach der LDL-Apherese sehr gering sind und anschließend bis zur nächsten Behandlung wieder ansteigen. Lomitapid zeigt hingegen eine über die Zeit konstante LDL-C-Senkung, die trotz der bereits mittels LDL-Apherese reduzierten LDL-C-Werten eintritt. Dies wird dadurch verdeutlicht, dass die Patienten mit Lomitapid-Therapie einen LDL-C-Wert von im Mittel unter 200 mg/dL aufweisen, wohingegen dies mit LDL-Apherese-Behandlung nur bei Graesdal et al. der Fall ist. So führt Lomitapid in der Studie AEGR-733-005/UP1002 nicht zu einer gleich effizienten LDL-C-Senkung wie LDL-Apherese, sondern es führt *zusätzlich* zur bereits vorhandenen Reduktion mittels LDL-Apherese zu einer additiven LDL-C-Senkung um 48,8 %.

Dennoch bestätigt der historische Vergleich die Wirksamkeit der LDL-Apherese in der Studie AEGR-733-005/UP1002. Dort wurden post-hoc die historischen LDL-C-Werte der Patienten vor der ersten LDL-Apherese-Behandlung ermittelt, was bis Baseline der Studie eine LDL-C-Reduktion um ungefähre 41,6 % ergibt. Diese deckt sich nahezu mit der mittleren LDL-C-Reduktion der historischen Kontrollen (43,3 %). Hieraus kann gefolgert werden, dass die Baseline-Werte (bei Diät, mLLT und LDL-Apherese) der wenigen HoFH-Patienten in der Studie AEGR-733-005/UP1002 der klinischen Realität entsprechen, da die historischen Kontrollen mehrheitlich Beobachtungsstudien waren.

Die Ergebnisse sind insofern auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, dass LDL-Apherese in Deutschland weit verfügbar ist. Es ist zu erwarten, dass HoFH-Patienten in

Deutschland flächendeckend mit konventioneller lipidsenkender medikamentöser Therapie und LDL-Apherese behandelt werden und Lomitapid begleitend hierzu eingesetzt wird. Das Erreichen von LDL-C-Zielwerten ist daher im deutschen Versorgungskontext mit Lomitapid sehr wahrscheinlich.

4.3.2.3.1.3 Weitere Studien

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

Unter „Weitere Studien“ wird in diesem Abschnitt des Dossiers der Endpunkt LDL-C-Änderung bei dem Register LOWER (AEGR-733-025) dargestellt, da dies sowohl eine Anforderung an die Zulassung unter Exceptional Circumstances war, als auch im G-BA-Beschluss zur frühen Nutzenbewertung von Lomitapid vom Juni 2014 genannt wurde.

Die ebenfalls im relevanten Studienpool (Abschnitt 4.3.2.3.1.4) gelisteten beiden Phase 1-Medikamenten-Interaktionsstudien AEGR-733-024 und AEGR-733-029 wurden mit gesunden Probanden durchgeführt und haben diesen Endpunkt nicht erhoben. Von den Ergebnissen dieser Studien werden daher nur die unerwünschten Ereignisse in diesem Dossier dargelegt (s. Abschnitt 4.3.2.3.3.3).

Tabelle 4-47: Operationalisierung von Prozent LDL-C-Änderung von Baseline – weitere Studien

Studie	Operationalisierung
AEGR-733-25 (LOWER)	LOWER ist eine Beobachtungsstudie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Lomitapid im klinischen Alltag abbilden soll. LDL-C-Werte werden direkt gemessen und als mittlere absolute und prozentuale Änderung von Baseline zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten dargestellt. Als Baseline ist der letzte Wert vor der ersten Lomitapid-Dosis definiert. Die Untersuchungszeitpunkte variieren je Patient, im ersten Jahr wurden jeder Monat und anschließend alle drei Monate angestrebt. Die Bestimmung der Wirksamkeit mittels Responder-Analysen wurde ab Monat 6 durchgeführt (-50 % Reduktion, -15 % Reduktion, Reduktion auf < 100 mg/dL, Reduktion auf <70 mg/dL).

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für LDL-C-Änderung von Baseline in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Weitere Studien

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AEGR-733-025 (LOWER)	k.A. ¹	nein	k.A. ²	ja	ja	k.A. ¹
k.A.: Keine Angabe ¹⁾ Das Verzerrungspotential der Studien und Endpunkte kann nicht beurteilt werden, da keine Randomisierung vorliegt. ²⁾ AEGR-733-025 ist eine Beobachtungsstudie ohne Intervention. Daher kann hierauf das ITT-Prinzip nicht angewandt werden.						

Es liegt bei der Studie LOWER (AEGR-733-025) keine randomisierte Studie sondern lediglich ein Register vor, das den klinischen Alltag bei der Behandlung von HoFH-Patienten mit Lomitapid nachverfolgt. Daher kann das Verzerrungspotential auf Studienebene nicht beurteilt werden; generell ist bei nicht-randomisierten Studien und insbesondere bei Beobachtungsstudien aber von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.

Bei dem erhobenen Endpunkt LDL-C-Änderung handelt es sich jedoch um einen Parameter, dessen objektive Bestimmung ein niedriges Verzerrungspotential hat, da weder der Patient noch die behandelnden Personen die Erhebung und Auswertung direkt beeinflussen können. Daher wird von einem niedrigen Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ausgegangen.

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.

4.3.2.3.1.3.1 LDL-C-Änderung von Baseline in LOWER (Zeitverlauf)

Tabelle 4-49: Ergebnisse für LDL-C-Änderung von Baseline aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set) – Weitere Studien

Studie (FAS)	Zeitpunkt	LDL-C (mg/dL) n MW (SD)	LDL-C-Änderung zu Baseline (mg/dL) n MW (SD)	LDL-C-Änderung zu Baseline (%) n MW (SD)	Mittlere tägliche Lomitapid-Dosis (mg) ¹ n MW (SD) Min; Max
AEGR-733-025 (LOWER)	Baseline	79 216,3 (76,92)	—	—	—

Studie (FAS)	Zeitpunkt	LDL-C (mg/dL) n MW (SD)	LDL-C- Änderung zu Baseline (mg/dL) n MW (SD)	LDL-C- Änderung zu Baseline (%) n MW (SD)	Mittlere tägliche Lomitapid-Dosis (mg) ¹ n MW (SD) Min; Max
	Woche 2	12 214,8 (89,01)	11 -38,6 (34,04)	11 -16,7 (15,51)	11 5,0 (0,00) 5; 5
	Monat 1	32 154,7 (74,53)	32 -55,7 (58,32)	32 -25,2 (24,46)	32 5,2 (1,55) 0; 10
	Monat 2	52 146,9 (60,58)	50 -72,0 (60,95)	50 -31,7 (23,68)	50 6,9 (3,06) 2,5; 20
	Monat 4	39 120,1 (51,78)	36 -100,3 (82,24)	36 -41,8 (23,21)	36 9,3 (7,92) 0; 40
	Monat 6	38 121,1 (47,61)	37 -80,2 (54,64)	37 -38,8 (25,15)	37 10,5 (8,99) 0; 40
	Monat 8	26 111,2 (57,34)	25 -101,0 (75,00)	25 -45,9 (26,59)	25 11,4 (9,19) 0; 40
	Monat 10	21 121,8 (61,85)	19 -67,6 (58,45)	19 -35,2 (26,55)	19 10,3 (9,50) 0; 40
	Monat 12	27 132,0 (80,74)	25 -91,8 (81,24)	25 -40,0 (29,49)	25 12,7 (10,31) 0; 40
	Monat 15	34 119,7 (54,73)	33 -106,5 (92,60)	33 -42,1 (26,05)	33 12,1 (10,08) 0; 40
	Monat 18	19 126,7 (70,58)	19 -80,1 (93,61)	19 -35,0 (36,37) -91; 64	19 15,3 (10,99) 0; 40
	Monat 24	4 91,5 (26,66)	4 -97,0 (47,59)	4 -50,0 (17,73)	4 12,5 (12,58) 0; 30
FAS: Full Analysis Set; n: Anzahl der Patienten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum ¹⁾ Werte basierend auf den Patienten, zu denen es Angaben der LDL-C-Wert-Änderung (LDL-C-Werte zu Baseline und dem jeweiligen Zeitpunkt) gab. Daher variieren die Anzahl der Patienten je Zeitpunkt.					

Schon nach vier Monaten lag eine LDL-C-Reduktion von 42 % (n=36; SD 23,21) vor. Die maximale Lomitapid-Dosis lag während der gesamten Beobachtungszeit zwischen 3 mg und 40 mg mit einem mittleren Wert von < 10 mg. Somit wurde in ähnlicher Zeit wie bei AEGR-733-005/UP1002 (maximale Lipidsenkung an Woche 18; langfristige Senkung von 40 % (ITT)) eine vergleichbare Wirksamkeit in der LDL-C-Reduktion trotz geringerer Dosis (mittlere Dosis bei AEGR-733-005/UP1002 lag bei 40 mg) erreicht. Die Ergebnisse von LOWER bestätigen daher die Wirksamkeit von Lomitapid in AEGR-733-005/UP1002 deutlich.

4.3.2.3.3.1.3.2 Erreichen von LDL-C-Zielwerten in LOWER

Auf Grund der Erfahrung aus der Studie AEGR-733-005/UP1002 und AEGR-733-012, dass eine 50-prozentige Reduktion des LDL-C-Werts mittels Lomitapid möglich und realistisch ist, wurde eine Responder-Analyse anhand dieses Schwellenwerts für LOWER berechnet. Dieser Grad der Effizienz der Therapie wird außerdem bei nicht erfolgter Zielwerterreichung (<100 mg/dL) von internationalen Leitlinien empfohlen [1, 16, 17]. Zusätzlich wurde, ebenso wie in AEGR-733-005/UP1002, eine minimale Wirksamkeit von Lomitapid bei einem Grenzwert von mindestens 15-prozentiger LDL-C-Reduktion festgelegt. Patienten, die diese Reduktion nicht erreichten, wurden als Nicht-Responder gewertet. Die von Leitlinien für Risikopatienten definierten Zielwerte eines LDL-C von 100 bzw. 70 mg/dL wurden ebenfalls als Grenzwerte für Responder-Analysen verwendet [1-3, 15].

Tabelle 4-50: Anzahl der Patienten, die mind. zu einem Zeitpunkt eine 50- oder 25-prozentige Reduktion des LDL-C-Werts von Baseline bzw. Zielwerte von < 100 und < 70 mg/dL erreichten (Responder-Analyse)

Studie LOWER (AEGR-733-025)	Zeitpunkt	Patienten je Zeitpunkt (FAS) ¹ n	Responder bzw. Nicht-Responder je Zeitpunkt n (%)	Nicht-Responder, die ab dem jeweiligen Zeitpunkt weiterhin Lomitapid erhalten n (%)
> 50 % Reduktion der LDL-C-Konzentration (Responder)				
	Monat 6	37	14 (37,8)	–
	Monat 12	25	12 (48,0)	–
	Monat 18	19	6 (31,6)	–
	Monat 24	4	2 (50,0)	–
< 15%-Reduktion der LDL-C-Konzentration (Nicht-Responder)				
	Monat 6	37	6 (16,2)	6 (100)
	Monat 12	25	5 (20,0)	5 (100)
	Monat 18	19	6 (31,6)	6 (100)
	Monat 24	4	0	0
LDL-C-Reduktion auf < 70 mg/dL (Responder)				
	Monat 6	38	4 (10,5)	–
	Monat 12	27	6 (22,2)	–

Studie LOWER (AEGR-733-025)	Zeitpunkt	Patienten je Zeitpunkt (FAS) ¹ n	Responder bzw. Nicht-Responder je Zeitpunkt n (%)	Nicht-Responder, die ab dem jeweiligen Zeitpunkt weiterhin Lomitapid erhalten n (%)
	Monat 18	19	3 (15,8)	–
	Monat 24	4	1 (25,0)	–
LDL-C-Reduktion auf < 100 mg/dL (Responder)				
	Monat 6	38	15 (39,5)	–
	Monat 12	27	12 (44,4)	–
	Monat 18	19	7 (36,8)	–
	Monat 24	4	3 (75,0)	–

n: Anzahl der Patienten; FAS: Full-Analysis-Set
¹ Die Responder-Definitionen der ersten beiden Gruppen basieren auf der LDL-C-Änderung zu Baseline. Daher besteht die FAS-Population aus all denjenigen Patienten, die einen Baseline-Wert vorweisen können. Die Responder-Kategorien der letzten beiden Gruppen (< 70 bzw. < 100 mg/dL) können auch berechnet werden, sofern kein Baseline-Wert vorhanden ist.

Die Werte für die Responder-Analyse wurden alle 6 Monate bestimmt. Die Auswertung bestätigt die schon mittels Vorher-Nachher-Vergleich der Studie AEGR-733-005/UP1002 (und AEGR-733-012) aufgezeigte dramatische Reduktion des LDL-C-Wertes bei HoFH-Patienten. So erreichten je nach Zeitpunkt der Analyse 36 bis 75 % der Patienten den empfohlenen LDL-C-Wert von unter 100 mg/dL und 48 % eine LDL-C-Reduktion von mindestens 50 %.

Die Ergebnisse der weiteren Studien können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden. So liegen mehrheitlich Patienten kaukasischer Herkunft vor und in Deutschland ist von einer vergleichbaren konventionellen lipidsenkenden Therapie (Diät, mLLT und ggf. Apherese) auszugehen. Es liegen keine Gründe vor, anzunehmen, dass die Ergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.3.2 Reduktion der Apherese-Frequenz – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.2.1 Vorher-Nachher-Vergleich (AEGR-733-005/UP1002)

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung Reduktion der Apherese-Frequenz – weitere Untersuchungen (Vorher-Nachher-Vergleich)

Studie	Operationalisierung
AEGR-733-005/ UP1002	Um die persönlichen Anforderungen des Patienten und die Verfügbarkeit der Apherese-Zentren zu berücksichtigen, gab es keinen festen Zeitpunkt sondern ein Zeitfenster für die Durchführung der Apherese-Behandlung. Wenn der Besuchsplan zur LDL-C-Messung nicht mit dem etablierten Apherese-Plan übereinstimmte, wurde eine Protokollabweichung notiert. Wenn der Patient eine Apherese-Behandlung nicht wahrnehmen konnte, sollte diese möglichst schnell nachgeholt werden.

Studie	Operationalisierung
	Run-in: Während der Run-in-Phase wurde eine individuell stabile Frequenz der Apherese-Behandlungen etabliert. Wirksamkeitsphase: Die im Rahmen der Run-in-Phase etablierte Apherese-Frequenz wurde bis Ende der Wirksamkeitsphase (Woche 26) beibehalten. Speziell an Woche 18 und Woche 26 (Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse) durfte der Zeitpunkt der Apherese höchstens ± 1 Tag von dem während der Run-in-Phase etablierten Apherese-Plan abweichen. Sicherheitsphase: Bei Erreichen von LDL-C-Werten durfte die Apherese-Frequenz nach Absprache mit dem behandelnden Prüfarzt reduziert werden
AEGR-733-012	Die Operationalisierung ist mit Studie AEGR-733-005/UP1002 identisch.

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Reduktion der Apherese-Frequenz in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorher-Nachher-Vergleich

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AEGR-733-005/UP1002	k.A. ¹	nein	ja	ja	ja	k.A. ¹
AEGR-733-012	k.A. ¹	nein	ja	ja	ja	k.A. ¹
k.A.: Keine Angabe ¹⁾ Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und der Endpunkte kann nicht beurteilt werden, da keine Randomisierung vorliegt.						

Es liegt bei der einarmigen, offenen Studie AEGR-005/UP1002 keine randomisierte Studie vor. Daher kann das Verzerrungspotential nicht beurteilt werden, es muss bei nicht-randomisierten Studien aber von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Bei dem post-hoc berechneten Endpunkt „Reduktion der Apherese-Frequenz“ handelt es sich jedoch um einen verlässlichen Parameter, da Apherese nur in spezialisierten Einrichtungen und unter Aufsicht von entsprechenden Behandlern durchgeführt werden kann, somit hat der Patient keinen direkten Einfluss auf die Erhebung und Auswertung. Darüber hinaus wurden die Lipidwerte jeweils in einem definierten Zeitintervall vor der jeweiligen Apherese-

Behandlung ermittelt, weshalb die Apherese-Frequenz in jedem Fall verlässlich dokumentiert werden musste. Daher wird von einem niedrigen Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ausgegangen.

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.

Die Studie AEGR-733-005 wurde so konzipiert, dass während der Run-in- und der Wirksamkeitsphase keine Änderung an der begleitenden lipidsenkenden Therapie vorgenommen werden durfte. Dies schließt die individuelle Frequenz der Apherese-Behandlungen ein. Nach Woche 26, ab dem Beginn der Sicherheitsphase der Studie, durfte die Begleittherapie einschließlich der Apherese-Frequenz nach ärztlicher Rücksprache reduziert werden. 18 der 29 Patienten der ITT-Population (13 Patienten der Completers-Population) wurden während der Wirksamkeitsphase mit Apherese behandelt.

Der mittlere LDL-C-Wert der Patienten, die mit Apherese behandelt wurden, lag bei 325,4 mg/dL wohingegen der Wert der 11 Patienten, die keine Apherese erhielten, 354,6 mg/dL betrug.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für die Reduktion der Apherese-Frequenz aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorher-Nachher-Vergleich

Studie	Completers (Patienten mit Apherese- Behandlung) n (%)	Beenden der Apherese n (%) ¹	Reduzierte Apherese- Frequenz n (%) ¹	Reduzierte Apherese- Frequenz (inkl. Stopp) n (%) ¹
AEGR-733-005/UP1002 (n=23)				
Wirksamkeitsphase	13 (57)	-	-	-
Sicherheitsphase	10 (43)	3 (23)	3 (23)	6 (46)
AEGR-733-012 (n=19)				
bis Woche 258	6 (31,6)	1 (16,7)	1 (16,7)	2 (33,3)
n: Anzahl der Patienten				
¹⁾ Prozentualer Anteil bezogen auf die Gesamtzahl an Patienten, die mit Apherese behandelt wurden (AEGR-733-005/UP1002: n = 13; AEGR-733-012: n = 6).				

Sechs Patienten erhöhten während AEGR-733-005/UP1002 in der Sicherheitsphase im Vergleich zur Wirksamkeitsphase ihr Apherese-Intervall um mindestens 7 Tage. Dies entspricht bei 13 Patienten, die während der Wirksamkeitsphase mit Apherese behandelt wurden, einem Anteil von 46 %. Drei dieser Patienten beendeten die Behandlung mit Apherese komplett und weitere drei Patienten erhöhten das Intervall zwischen den Behandlungen. Alle Patienten konnten ihre LDL-C-Werte trotz dessen weiterhin auf einem

niedrigen Niveau halten. Ein weiterer Patient beendete seine Apherese-Behandlung während der Extensionsstudie AEGR-733-012 komplett und ein Patient reduzierte die Apherese-Frequenz erneut. Das mittlere Apherese-Intervall lag zu Baseline von AEGR-733-005/UP1002 bei 1,4 Mal pro vier Wochen und zu Woche 126 der Extensionsstudie nur noch bei 0,7 Mal.

Darüber hinaus reduzierten fünf Patienten (17,2 %) ihre lipidsenkende Begleittherapie (mLLT) in der Sicherheitsphase. Hierzu wird in Abschnitt 4.3.2.3.3.4.2 eine Subgruppenanalyse dargestellt.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. So werden auch hier HoFH-Patienten mit einer ähnlichen lipidsenkenden Therapie behandelt, die aus vorwiegend Statinen und Ezetimib sowie Apherese besteht. Insbesondere letztere ist mit den vielen in Deutschland vorhandenen Apherese-Zentren sehr gut verfügbar. Außerdem waren die Patienten der Studie AEGR-733-005/UP1002 bzw. AEGR-733-012 mehrheitlich kaukasischer Herkunft und die Studienpopulation ist somit mit der Population Deutschlands vergleichbar. So ist zu erwarten, dass HoFH-Patienten in Deutschland begleitend zur medikamentösen Therapie und Apherese-Behandlung mit Lomitapid behandelt werden und ihr Apherese-Intervall bei Erreichen von LDL-C-Zielwerten ebenfalls reduzieren können.

4.3.2.3.3 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Vorher-Nachher-Vergleich (AEGR-733-005/UP1002, AEGR-733-012)

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen (Vorher-Nachher-Vergleich)

Studie	Operationalisierung
AEGR-733-005/ UP1002	Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) nach Systemorganklassen (SOC) und bevorzugten Bezeichnungen (<i>Preferred terms</i>, PT) kodiert. <u>Unerwünschte Ereignisse (UEs)</u> Gesamtzahl der Patienten mit mind. einem UE. Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jegliches unvorhergesehenes medizinisches Ereignis in einem Patienten. Das Ereignis musste nicht zwingend kausal mit der Behandlung zusammenhängen, sondern konnte jegliches unerwünschtes oder unerwartetes Signal, Symptom oder Krankheit während der Studienbehandlung sein (TEAE = während der Behandlung (mind. eine Studienmedikation) aufgetretenes UE), ungeachtet dessen ob es als mit der Studienmedikation zusammenhängend vermutet wurde. Bei UEs, die als Leber-assoziiert oder gastrointestinal (einschließlich Änderungen des Gewichts) eingestuft wurden, wurde die Intensität nach CTCAE (Version 3,0, August 9, 2006) vergeben und für Anwendung der Abbruchkriterien verwendet. Ansonsten wurden die UEs von dem Prüfarzt nach folgenden Kriterien in Kategorien eingeteilt: - <u>mild</u>: Ohne Auswirkungen auf normale tägliche Aktivitäten oder nur leichte Beschwerden; - <u>moderat</u>: Mit Auswirkungen auf normale tägliche Aktivitäten oder signifikante Beschwerden; - <u>schwer</u>: Ausübung normaler täglicher Aktivitäten unmöglich oder sehr ausgeprägte Beschwerden. UEs wurden ab Einverständniserklärung bis zum Follow-up-Untersuchungszeitpunkt (oder Zeitpunkt Woche 78 bei Teilnahme an der Extensionsstudie AEGR-733-012) berichtet. Jedes UE, das noch bei Ende der Studie vorlag, wurde bis zum Verschwinden oder bis es stabil war, nachverfolgt. <u>Anzahl Patienten mit Studienabbruch wegen UEs</u> Gesamtzahl der Patienten, die die Studie auf Grund eines UE vorzeitig abbrachen. Die Studienmedikation musste abgebrochen werden, sofern ein Patient ein UE des SOC Leber- und Gallenerkrankungen nach Grad 3 oder 4 CTCAE erfuhr. <u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)</u> Gesamtzahl der Patienten mit mind. einem SUE. Als ein SUE wurde jegliches UE definiert, auf das mind. eine der folgende Eigenschaften zutraf: - Todesfolge, - unmittelbar lebensbedrohlich, - Notwendigkeit einer Hospitalisierung (über Nacht) oder Verlängerung eines vorhandenen Krankenhausaufenthalt, - Verursachen einer dauerhaften oder schwerwiegenden Invalidität/ Behinderung

Studie	Operationalisierung
	- Vorliegen einer erblich bedingten Anomalie im Nachwuchs einer Patientin, die die Studienmedikation erhielt. SUEs wurden bis einschließlich des letzten Untersuchungszeitpunkts der Studie (circa 48 h nach letzter Medikation) und für Patienten, die die Studie vorzeitig abbrachen, für 30 Tage nach Ende der letzten Studienmedikation berichtet. <u>Unerwünschte Ereignisse besonderen Interesses (UESI)</u> Gesamtzahl der Patienten mit mind. einem UESI. Als UESI wurden UEs definiert, welche als schwer in der Intensität bewertet wurden, schwerwiegend waren oder zu einer Dosis-Modifikation bis Woche 78 führten. Hierzu zählen insbesondere gastrointestinale UEs, Gewichtsverlust, Leber-assoziierte UEs und Muskelschmerzen. <u>Gastrointestinale Symptom-Bewertungs-Skala (GSRS)</u> Der GSRS-Fragebogen beinhaltet 15 Items, die sich aus 5 Dimensionen (Syndrome) zusammensetzen und eine Likert-Skala mit 7 Einheiten (0 bis 6) verwenden. - Diarrhö-Syndrom: Mittelwert der Items #11 (erhöhter Stuhlgang), #12 (weicher Stuhl) und #14 (erhöhter Stuhldrang) - Verdauungsstörungen-Syndrom: Mittelwert der Items #6 (Borborygmus), #7 (Adominale Distension), #8 (Aufstoßen) und #9 (erhöhter Flatus) - Obstipations-Syndrom: Mittelwert der Items #10 (verringertes Stuhlgang), #13 (harter Stuhl) und #15 (Gefühl der unvollständigen Entleerung) - Abdominalschmerzen-Syndrom: Mittelwert der Items #1 (Adominale Schmerzen), #4 (Sauggefühl) und #5 (Übelkeit und Erbrechen) - Reflux-Syndrom: Mittelwert der Items #2 (Sodbrennen) und #3 (saures Aufstoßen) Sofern für einen Patienten der Anteil fehlender Daten nicht größer als 50 % der Item-Punktzahl einer Dimension war, wurden die fehlenden Daten ersetzt. Hierbei wurde der mittlere Wert der nicht-fehlenden Item-Punktzahl verwendet. Lag der Anteil der fehlenden Daten über 50 %, wurde die Punktzahl dieser Dimension für diesen Patienten von der Auswertung ausgeschlossen. Der GSRS-Fragebogen wurde zu jedem Behandlungszeitpunkt erhoben. <u>Anstieg hepatischer Aminotransferasen</u> Die Leberwerte wurden mittels Blutanalyse an allen Zeitpunkte der Wirksamkeitsphase und Sicherheitsphase untersucht (Woche 0, 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 36, 46, 56, 66 und 78 sowie an Woche 84). Zusätzlich wurden ALT, AST, Totalbilirubin und Alkaline Phosphatase auch an Woche 31, 41 und 51 bestimmt (Protokoll-Amendement Februar 2009). <u>Anstieg des Leberfettes</u> Hepatisches Fett wurde mittels Nuklearer Magnetresonanztomographie (NMRS) bzw. Magnetresonanztomographie (MRT) an Woche 0, 26, 56 und 78 sowie 6 Wochen nach letzter Studienmedikation (Woche 84) oder bei frühzeitigem Abbruch der Studie ermittelt.
AEGR-733-012	Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) nach Systemorganklassen (SOC) und bevorzugten Bezeichnungen (<i>Preferred terms</i>, PT) kodiert. <u>Unerwünschte Ereignisse (UEs)</u> Die Operationalisierung und Beurteilung der Intensität entspricht der der Studie AEGR-733-005/UP1002. Als während der Behandlung aufgetretene UEs wurden solche definiert, die nach Woche 78 (AEGR-733-005) auftraten oder schon vorher vorlagen und in der Intensität schwerer wurden und maximal 30 Tage nach der letzten

Studie	Operationalisierung
	Dosis auftraten. Ergänzend wurde definiert, dass ein UE folgende Ereignisse einschließt: - ein Symptom, das zuvor noch nicht berichtet wurde (medizinische Vorgeschichte) - eine Exazerbation einer zuvor schon vorhandenen Erkrankung - ein signifikanter Anstieg in der Frequenz oder Intensität eines zuvor schon vorhandenen episodischen Ereignisses oder Zustandes - ein Zustand, der erstmalig nach Studienbeginn bemerkt oder diagnostiziert wurde, obwohl der Zustand schon vor Studienbeginn vorgelegen haben könnte - ein Laborwert, der als klinisch signifikant vom Prüfarzt bewertet wurde. Der Prüfarzt schätzt klinische Signifikanz anhand des Vergleichs der Laborwerte von Besuch 1 und/oder 2 der Studie AEGR-733-005/UP1002 ein. Ein UE schließt hingegen nicht ein: - erwartete Variationen im Schweregrad der Symptome und Anzeichen einer Erkrankung, die zuvor schon vom Patienten berichtet wurde (medizinische Vorgeschichte) und Verwendung begleitender Medikation um wiederkehrende Erkrankungsanzeichen oder Symptome zu behandeln, es wird nicht zwingend eine Erwähnung im CRF benötigt, dass dieses Ereignis ein UE war. - Medizinische oder chirurgische Eingriffe (z. B. Operation, Zahnziehen, Transfusion). Der Zustand, der zum Eingriff führte, ist hingegen ein UE. - Überdosierung der Studienmedikation oder Begleitmedikation ohne klinische Zeichen oder Symptome - Hospitalisierung wegen eines selbst gewählten Eingriffes auf Grund schon zuvor vorliegender Erkrankung; allerdings kann ein UE während der Hospitalisierung auftreten.
	<u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)</u> Die Operationalisierung entspricht der der Studie AEGR-733-005/UP1002.
	<u>Unerwünschte Ereignisse besonderen Interesses (UESI)</u> Die Operationalisierung entspricht der der Studie AEGR-733-005/UP1002.

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

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials unerwünschte Ereignisse in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorher-Nachher-Vergleich

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AEGR-733-005/UP1002	k.A. ¹	nein	ja	ja	ja	k.A. ¹
AEGR-733-012 (Extension)	k.A. ¹	nein	ja	ja	ja	k.A. ¹
k.A.: Keine Angabe; ¹⁾ Das Verzerrungspotential auf Studienebene und der Endpunkte kann nicht beurteilt werden, da keine Randomisierung vorliegt.						

Es liegen mit der einarmigen, offenen Studien AEGR-005/UP1002 und dessen Verlängerung AEGR-733-012 keine randomisierten Studien vor. Daher kann deren Verzerrungspotential nicht beurteilt werden, es muss aber von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Im Fall der Studie AEGR-733-005/UP1002 wurden die unerwünschten Ereignisse der Run-in-Phase ohne Lomitapid-Behandlung (und Diät, mLLT und ggf. Apherese) sowie der Wirksamkeits- und Sicherheitsphase mit Lomitapid-Behandlung (und Diät, mLLT und ggf. Apherese) separat erhoben. Die unterschiedlichen Studienabschnitte erstreckten sich allerdings über unterschiedliche lange Zeiträume; die 6-wöchige Run-in-Phase steht der 26-wöchigen Wirksamkeitsphase und 52-wöchigen Sicherheitsphase gegenüber. Dies verzerrt das Ergebnis dieses Endpunkts. Aus diesem Grund wird auch lediglich die deskriptive Statistik dargestellt und kein direkter Vergleich zwischen den Studienphasen dargestellt.

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

4.3.2.3.3.1.1 Gesamtrate, schwerwiegende und unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten

Tabelle 4-56: Patienten mit UEs aus weitere Untersuchungen (AEGR-733-005 und AEGR-733-012)

Studie	Studienphase	n (Safety-Population)	Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE (%)
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse (UEs)			
AEGR-733-005/UP1002	Run-in-Phase	31	16 (51,6)
	Wirksamkeitsphase	29	27 (93,1)
	Sicherheitsphase	23	21 (91,3)
AEGR-733-012	Extension	19	17 (89,5)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)			
AEGR-733-005/UP1002	Run-in-Phase	31	0 (0,0)
	Wirksamkeitsphase	29	3 (10,3)
	Sicherheitsphase	23	0 (0,0)
AEGR-733-012	Extension	19	7 (36,8)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten			
AEGR-733-005/UP1002	Run-in-Phase	31	0 (0,0)
	Wirksamkeitsphase	29	4 (13,8)
	Sicherheitsphase	23	0 (0,0)
AEGR-733-012	Extension	19	0 (0,0)
Aufgetretene Todesfälle			
AEGR-733-005/UP1002	Run-in-Phase	31	0 (0,0)
	Wirksamkeitsphase	29	0 (0,0)
	Sicherheitsphase	23	0 (0,0)
AEGR-733-012	Extension	19	1 (5,3)
n: Anzahl der Patienten; (S)UE: (Schwerwiegende) Unerwünschte Ereignisse			

Die Gesamtrate der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE) bis zum Ende der Extensionsstudie AEGR-733-012 war mit ungefähr 90 % generell recht hoch. Allerdings traten alle schwerwiegenden UEs (SUEs) der Studie AEGR-733-005/UP1002 in deren Wirksamkeitsphase auf und wurden nicht als mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft. Die SUEs beinhalteten einen Patienten mit akutem koronaren Syndrom bzw. Angina Pectoris und Infektion der unteren Atemwege, eine Patientin mit Menorrhagie (mit Krankenhausaufenthalt auf Grund einer darauf indizierten Hysterektomie) und einen Patienten mit Arteriosklerose. Keiner der 23 Patienten, die in die Sicherheitsphase eintraten, berichtete ein SUE. Während der Extensionsstudie erfuhren hingegen sieben Patienten (36,8 %) insgesamt 17 SUEs. Bei drei dieser Patienten wurden die SUEs als mit der

Studienmedikation zusammenhängend eingestuft (Blutgerinnungsstörung (INR) und subdurales Hämatom; Dehydrierung, Diarrhöe und Rhabdomyolyse sowie Hepatotoxizität).

Alle Studienabbrüche auf Grund von UEs traten während der Wirksamkeitsphase von AEGR-733-005/UP1002 auf; so beendeten alle Patienten, die in die Sicherheitsphase übergingen, die Studie auch planmäßig nach 78 Wochen. Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, waren Kopfschmerzen, Gastroenteritis, Diarrhö und abdominale Schmerzen (begleitet von Diarrhö und Übelkeit). Dieses transiente Auftreten von SUEs bzw. UEs, die zum Studienabbruch führten, zeigt auf, dass die UEs, die bei der Behandlung mit Lomitapid auftraten, vorübergehend und wenig belastend waren. Während der langen Behandlung der Extensionsstudie hat kein Patient die Studienteilnahme auf Grund eines UEs abgebrochen. Allerdings trat während AEGR-733-012 ein Todesfall auf Grund eines überraschenden Herzinfarkts auf. Dieser wurde aber als nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft und war konsistent mit der Patientenvorgeschichte (HoFH, koronarer Arterienbypass und ischämische Herzerkrankung).

4.3.2.3.3.1.2 Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT, die bei mehr als 10 % der Patientenpopulation auftraten

Im Folgenden werden die unerwünschten Ereignisse gemäß MedDRA nach Systemorganklassen (SOC) dargestellt, welche bei mindestens 10 % der Patienten in mindestens einer Phase der Studie AEGR-733-005 auftraten, einschließlich der UEs, die zur Dosisreduktion, Dosisunterbrechung oder Abbruch der Studie führten (UEs besonderen Interesses (UESI)). Ergänzend werden für die SOC Gastrointestinale Ereignisse und Untersuchungen die bevorzugten Bezeichnungen (*Preferred terms*, PT) aufgezeigt, da diese auf Grund des Wirkmechanismus von Lomitapid mit großer Wahrscheinlichkeit mit der Studienmedikation zusammenhängen. Die Intensität dieser Ereignisse wurde vom behandelnden Prüfarzt in die Kategorien mild, moderat oder schwer eingestuft. Für die Run-in-Phase, in der keine Behandlung mit Lomitapid stattfand, wurden keine UEs nach Intensität eingeteilt. Ergänzend sind außerdem die Ergebnisse der Langzeitbehandlung während der Extensionsstudie AEGR-733-012 angegeben; hier liegen auch keine Einschätzungen der Intensität vor.

Tabelle 4-57: Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC/PT aus weitere Untersuchungen (Auftreten bei > 10 % der Studienpopulation und UEs, welche zu Dosisreduktion oder Unterbrechung bzw. Abbruch der Studie führten)

Studie	Studienphase	n	Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE (bei > 10 % der Studienpopulation) ¹				Anzahl Patienten mit UE, welche zu Dosisreduktion oder Unter- brechung bzw. Abbruch der Studie führten (UESI) n (%)
			insge- samt	mild	moderat	schwer	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (<i>Gastrointestinal disorders</i>)							
alle							
AEGR-733-005/ UP1002	Run-in-Phase	31	5 (16,1)	-	-	-	-
	Wirksamkeits- phase	29	27 (93,1)	-	-	-	13 (44,8)
	Sicherheits- phase	23	17 (73,9)	-	-	-	5 (21,7)
AEGR-733-012	Extension	19	13 (68,4)	-	-	-	5 (26,3)
Diarrhö (<i>Diarrhoea</i>)							
AEGR-733-005/ UP1002	Run-in-Phase	31	2 (6,5)	-	-	-	-
	Wirksamkeits- phase	29	23 (79,3)	7 (24,1)	12 (41,4)	4 (13,8)	10 (34,5)
	Sicherheits- phase	23	8 (34,8)	2 (8,7)	6 (26,1)	0 (0,0)	2 (8,7)
AEGR-733-012	Extension	19	8 (42,1)	3 (15,8)	5 (26,3)	0 (0,0)	4 (21,1)
Übelkeit (<i>Nausea</i>)							
AEGR-733-005/ UP1002	Run-in-Phase	31	2 (6,5)	-	-	-	-
	Wirksamkeits- phase	29	18 (62,1)	5 (17,2)	13 (44,8)	0 (0,0)	6 (20,7)
	Sicherheits- phase	23	7 (30,4)	3 (13,0)	4 (17,4)	0 (0,0)	2 (8,7)
AEGR-733-012	Extension	19	6 (31,6)	2 (10,5)	4 (21,1)	(0,0)	1 (5,3)
Bauchschmerzen (<i>Abdominal Pain</i>)							
AEGR-733-005/ UP1002	Run-in-Phase	31	1 (3,2)	-	-	-	-
	Wirksamkeits- phase	29	8 (27,6)	4 (13,8)	4 (13,8)	0 (0,0)	2 (6,9)
	Sicherheits- phase	23	1 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,3)	0 (0,0)
AEGR-733-012	Extension	19	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erbrechen (<i>Vomiting</i>)							
AEGR-733-005/	Run-in-Phase	31	0 (0,0)	-	-	-	-

Studie	Studienphase	n	Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE (bei > 10 % der Studienpopulation) ¹				Anzahl Patienten mit UE, welche zu Dosisreduktion oder Unterbrechung bzw. Abbruch der Studie führten (UESI) n (%)
			insgesamt	mild	moderat	schwer	
UP1002	Wirksamkeitsphase	29	8 (27,6)	0 (0,0)	8 (27,8)	0 (0,0)	2 (6,9)
	Sicherheitsphase	23	5 (21,7)	2 (8,7)	0 (0,0)	3 (13,0)	3 (13,0)
AEGR-733-012	Extension	19	5 (26,3)	2 (10,5)	3 (15,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspepsie (<i>Dyspepsia</i>)							
AEGR-733-005/ UP1002	Run-in-Phase	31	0 (0,0)	-	-	-	-
	Wirksamkeitsphase	29	7 (24,1)	3 (10,3)	3 (10,3)	1 (3,4)	0 (0,0)
	Sicherheitsphase	23	4 (17,4)	2 (8,7)	2 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
AEGR-733-012	Extension	19	2 (10,5)	1 (5,3)	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)
Abdominale Beschwerden (<i>Abdominal Discomfort</i>)							
AEGR-733-005/ UP1002	Run-in-Phase	31	0 (0,0)	-	-	-	-
	Wirksamkeitsphase	29	6 (20,7)	3 (10,3)	2 (6,9)	1 (3,4)	3 (10,3)
	Sicherheitsphase	23	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,3)
AEGR-733-012	Extension	19	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abdominale Distension (<i>Abdominal Distension</i>)							
AEGR-733-005/ UP1002	Run-in-Phase	31	0 (0,0)	-	-	-	-
	Wirksamkeitsphase	29	6 (20,7)	2 (6,9)	2 (6,9)	2 (6,9)	0 (0,0)
	Sicherheitsphase	23	2 (8,7)	1 (4,3)	0 (0,0)	1 (4,3)	0 (0,0)
AEGR-733-012	Extension	19	3 (15,8)	3 (15,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
Obstipation (<i>Constipation</i>)							
AEGR-733-005/ UP1002	Run-in-Phase	31	0 (0,0)	-	-	-	-
	Wirksamkeitsphase	29	6 (20,7)	5 (17,2)	1 (3,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Sicherheitsphase	23	3 (13,0)	2 (8,7)	0 (0,0)	1 (4,3)	0 (0,0)
AEGR-733-012	Extension	19	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Flatulenz (<i>Flatulence</i>)							
AEGR-733-005/	Run-in-Phase	31	0 (0,0)	-	-	-	-

Studie	Studienphase	n	Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE (bei > 10 % der Studienpopulation) ¹				Anzahl Patienten mit UE, welche zu Dosisreduktion oder Unter- brechung bzw. Abbruch der Studie führten (UESI) n (%)
			insge- samt	mild	moderat	schwer	
UP1002	Wirksamkeits- phase	29	6 (20,7)	4 (13,8)	2 (6,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Sicherheits- phase	23	2 (8,7)	2 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AEGR-733-012	Extension	19	1 (5,3)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen im Oberbauch (<i>Abdominal Pain Upper</i>)							
AEGR-733-005/ UP1002	Run-in-Phase	31	0 (0,0)	-	-	-	-
	Wirksamkeits- phase	29	5 (17,2)	3 (10,3)	2 (6,9)	0 (0,0)	1 (3,4)
	Sicherheits- phase	23	2 (8,7)	2 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,3)
AEGR-733-012	Extension	19	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tenesmus ani (<i>Rectal Tenesmus</i>)							
AEGR-733-005/ UP1002	Run-in-Phase	31	0 (0,0)	-	-	-	-
	Wirksamkeits- phase	29	3 (10,3)	2 (6,9)	1 (3,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Sicherheits- phase	23	1 (4,3)	0 (0,0)	1 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
AEGR-733-012	Extension	19	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastroösophageale Refluxerkrankung (<i>Gastroesophageal Reflux Disease</i>)							
AEGR-733-005/ UP1002	Run-in-Phase	31	0 (0,0)	-	-	-	-
	Wirksamkeits- phase	29	3 (10,3)	1 (3,4)	2 (6,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Sicherheits- phase	23	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AEGR-733-012	Extension	19	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)
Stuhldrang (<i>Defaecation Urgency</i>)							
AEGR-733-005/ UP1002	Run-in-Phase	31	0 (0,0)	-	-	-	-
	Wirksamkeits- phase	29	3 (10,3)	2 (6,9)	1 (3,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Sicherheits- phase	23	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AEGR-733-012	Extension	19	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
SOC Untersuchungen (<i>Investigations</i>)							
alle							

Studie	Studienphase	n	Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE (bei > 10 % der Studienpopulation) ¹				Anzahl Patienten mit UE, welche zu Dosisreduktion oder Unter- brechung bzw. Abbruch der Studie führten (UESI) n (%)
			insge- samt	mild	moderat	schwer	
AEGR-733-005/ UP1002	Run-in-Phase	31	0 (0,0)	-	-	-	-
	Wirksamkeits- phase	29	13 (44,8)	-	-	-	5 (17,2)
	Sicherheits- phase	23	5 (21,7)	-	-	-	2 (8,7)
AEGR-733-012	Extension	19	8 (42,1)	-	-	-	4 (21,1)
Gewichtsverlust (<i>Weight Decreased</i>)							
AEGR-733-005/ UP1002	Run-in-Phase	31	0 (0,0)	-	-	-	-
	Wirksamkeits- phase	29	6 (20,7)	5 (17,2)	1 (3,4)	0 (0,0)	1 (3,4)
	Sicherheits- phase	23	1 (4,3)	0 (0,0)	1 (4,3)	0 (0,0)	1 (4,3)
AEGR-733-012	Extension	19	2 (10,5)	0 (0,0)	2 (10,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erhöhte Alaninaminotransferasen (ALT) (<i>Alanine Aminotransferase Increased</i>)							
AEGR-733-005/ UP1002	Run-in-Phase	31	0 (0,0)	-	-	-	-
	Wirksamkeits- phase	29	5 (17,2)	2 (6,9)	1 (3,4)	2 (6,9)	2 (6,9)
	Sicherheits- phase	23	1 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,3)	1 (4,3)
AEGR-733-012	Extension	19	3 (15,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (15,8)	3 (15,8)
Erhöhte Aspartataminotransferasen (AST) (<i>Aspartate Aminotransferase Increased</i>)							
AEGR-733-005/ UP1002	Run-in-Phase	31	0 (0,0)	-	-	-	-
	Wirksamkeits- phase	29	2 (6,9)	1 (3,4)	1 (3,4)	0 (0,0)	1 (3,4)
	Sicherheits- phase	23	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AEGR-733-012	Extension	19	2 (10,5)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	2 (10,5)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (alle) (<i>General Disorders and Administration Site Conditions</i>)							
AEGR-733-005/ UP1002	Run-in-Phase	31	1 (3,2)	-	-	-	-
	Wirksamkeits- phase	29	8 (27,6)	-	-	-	2 (6,9)
	Sicherheits- phase	23	7 (30,4)	-	-	-	0 (0,0)
AEGR-733-012	Extension	19	5 (26,3)	-	-	-	1 (5,3)

Studie	Studienphase	n	Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE (bei > 10 % der Studienpopulation) ¹				Anzahl Patienten mit UE, welche zu Dosisreduktion oder Unter- brechung bzw. Abbruch der Studie führten (UESI) n (%)
			insge- samt	mild	moderat	schwer	
SOC Erkrankungen des Nervensystems (u. a. Kopfschmerzen) (alle) (Nervous System Disorders)							
AEGR-733-005/ UP1002	Run-in-Phase	31	2 (6,5)	-	-	-	-
	Wirksamkeits- phase	29	6 (20,7)	-	-	-	1 (3,4) ²
	Sicherheits- phase	23	3 (13,0)	-	-	-	0 (0,0)
AEGR-733-012	Extension	19	7 (36,8)	-	-	-	0 (0,0)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (inkl Myalgie) (alle) (Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders)							
AEGR-733-005/ UP1002	Run-in-Phase	31	3 (9,7)	-	-	-	-
	Wirksamkeits- phase	29	8 (27,6)	-	-	-	0 (0,0)
	Sicherheits- phase	23	5 (21,7)	-	-	-	0 (0,0)
AEGR-733-012	Extension	19	7 (36,8)	-	-	-	1 (5,3)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (alle) (Injury, Poisoning and Procedural Complications)							
AEGR-733-005/ UP1002	Run-in-Phase	31	2 (6,5)	-	-	-	-
	Wirksamkeits- phase	29	7 (24,1)	-	-	-	1 (3,4)
	Sicherheits- phase	23	0 (0,0)	-	-	-	0 (0,0)
AEGR-733-012	Extension	19	4 (21,1)	-	-	-	1 (5,3)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (alle) (Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders)							
AEGR-733-005/ UP1002	Run-in-Phase	31	2 (6,5)	-	-	-	-
	Wirksamkeits- phase	29	6 (20,7)	-	-	-	0 (0,0)
	Sicherheits- phase	23	1 (4,3)	-	-	-	1 (4,3)
AEGR-733-012	Extension	19	4 (21,1)	-	-	-	0 (0,0)
SOC Herzerkrankungen (alle) (Cardiac Disorders)							
AEGR-733-005/ UP1002	Run-in-Phase	31	1 (3,2)	-	-	-	-
	Wirksamkeits- phase	29	5 (17,2)	-	-	-	2 (6,9) ³

Studie	Studienphase	n	Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE (bei > 10 % der Studienpopulation) ¹				Anzahl Patienten mit UE, welche zu Dosisreduktion oder Unter- brechung bzw. Abbruch der Studie führten (UESI) n (%)
			insge- samt	mild	moderat	schwer	
	Sicherheits- phase	23	2 (8,7)	-	-	-	0 (0,0)
AEGR-733-012	Extension	19	5 (26,3)	-	-	-	0 (0,0)
SOC Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems (alle) (Blood and Lymphatic System Disorders)							
AEGR-733-005/ UP1002	Run-in-Phase	31	0 (0,0)	-	-	-	-
	Wirksamkeits- phase	29	4 (13,8)	-	-	-	0 (0,0)
	Sicherheits- phase	23	1 (4,3)	-	-	-	0 (0,0)
AEGR-733-012	Extension	19	3 (15,8)	-	-	-	0 (0,0)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (alle) (Metabolism and Nutrition Disorders)							
0 (0,0)	Run-in-Phase	31	0 (0,0)	-	-	-	-
	Wirksamkeits- phase	29	4 (13,8)	-	-	-	0 (0,0)
	Sicherheits- phase	23	3 (13,0)	-	-	-	0 (0,0)
AEGR-733-012	Extension	19	4 (21,1)	-	-	-	2 (10,5)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (alle) (Skin and Subcutaneous Tissue Disorders)							
AEGR-733-005/ UP1002	Run-in-Phase	31	3 (9,7)	-	-	-	-
	Wirksamkeits- phase	29	4 (13,8)	-	-	-	1 (3,4)
	Sicherheits- phase	23	2 (8,7)	-	-	-	0 (0,0)
AEGR-733-012	Extension	19	3 (15,8)	-	-	-	0 (0,0)
SOC Psychiatrische Erkrankungen (alle) (Psychiatric Disorders)							
AEGR-733-005/ UP1002	Run-in-Phase	31	3 (9,7)	-	-	-	-
	Wirksamkeits- phase	29	3 (10,3)	-	-	-	0 (0,0)
	Sicherheits- phase	23	4 (17,4)	-	-	-	0 (0,0)
AEGR-733-012	Extension	19	5 (26,3)	-	-	-	0 (0,0)
SOC Leber- und Gallenerkrankungen (alle) (Hepatobiliary Disorders)							
AEGR-733-005/ UP1002	Run-in-Phase	31	0 (0,0)	-	-	-	-
	Wirksamkeits- phase	29	1 (3,4)	-	-	-	1 (3,4) ⁴

Studie	Studienphase	n	Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE (bei > 10 % der Studienpopulation) ¹				Anzahl Patienten mit UE, welche zu Dosisreduktion oder Unter- brechung bzw. Abbruch der Studie führten (UESI) n (%)
			insge- samt	mild	moderat	schwer	
	phase						
	Sicherheits- phase	23	2 (8,7)	-	-	-	1 (4,3) ⁴
AEGR-733-012	Extension	19	2 (10,5)	-	-	-	1 (5,3) ⁴
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (alle) (<i>Infections and Infestations</i>)							
	Run-in-Phase	31	6 (19,4)	-	-	-	-
AEGR-733-005/ UP1002	Wirksamkeits- phase	29	15 (51,7)	-	-	-	5 (17,2) ⁵
	Sicherheits- phase	23	10 (43,5)	-	-	-	1 (4,3) ⁵
AEGR-733-012	Extension	19	13 (68,4)	-	-	-	2 (10,5)
SOC: Systemorganklasse, PT: Bevorzugte Bezeichnung (<i>Preferred Term</i>), UE: Unerwünschte Ereignisse, UESI: UEs von besonderem Interesse; n: Anzahl der Patienten - nicht berichtet; 0 (0,0): kein Fall aufgetreten ¹⁾ Die Einschätzung der Intensität des UE in die Kategorien "mild", "moderat" und "schwer" wurden nicht für SOC's und nur in Studie AEGR-733-005/UP1002 vorgenommen. ²⁾ Es handelte sich um einen Fall von Kopfschmerzen. ³⁾ Es handelte sich um einen Fall von Angina Pectoris und einen Fall von Herzrasen. ⁴⁾ Es handelte sich um je einen Fall von Hepatotoxizität. ⁵⁾ Es handelte sich um Gastroenteritis, Influenza und eine Zahninfektion							

Auf Grund seines Wirkmechanismus führt Lomitapid insbesondere zu gastrointestinalen Nebenwirkungen (GI UEs) sowie zum Anstieg der Leberenzyme ALT und des hepatischen Fetts. So wurde in der Wirksamkeitsphase der Studie AEGR-733-005/UP1002 ein Patient mit schwerer Steatosis hepatis (Fettleber, s. auch Abschnitt 4.3.2.3.3.1.5) sowie ein Patient mit schwerer Hepatotoxizität berichtet. In der Sicherheitsphase zeigten sich ebenfalls ein Fall schwerer Hepatotoxizität und zwei Fälle moderater Steatosis hepatis. Von diesen wurde allerdings kein Ereignis als schwerwiegend eingestuft (s. Tabelle 4-56).

Die häufigsten gastrointestinalen UEs (GI UEs) bei der Anwendung von Lomitapid waren Diarrhö und Übelkeit. Die Häufigkeit aller Patienten mit GI UEs war in der Sicherheitsphase (17 Patienten, 74 %) und in der Extensionsstudie (13 Patienten, 68 %) geringer als in der Wirksamkeitsphase von AEGR-733-005/UP1002 (27 Patienten, 93 %) obwohl die Patienten ab Woche 26 ihre individuelle maximale Lomitapid-Dosis erhielten. So sank die Rate der Patienten mit mind. einem Diarrhö-Ereignis von 79 % auf 42 % sowie für Patienten mit Übelkeit von 68 % auf 26 %. Erbrechen reduzierte sich von 28 % auf 26 % und Bauchschmerzen von 28 % auf 0 %. Dies deutet auf einen Gewöhnungseffekt an die Medikation hin und zeigt das temporäre Vorkommen der gastrointestinalen UEs auf. Generell

waren die unerwünschten Ereignisse somit über den Zeitverlauf sehr gut handhabbar und temporär, was Abbildung 4-12 eindrucksvoll für die Studie AEGR-733-005/UP1002 darstellt.

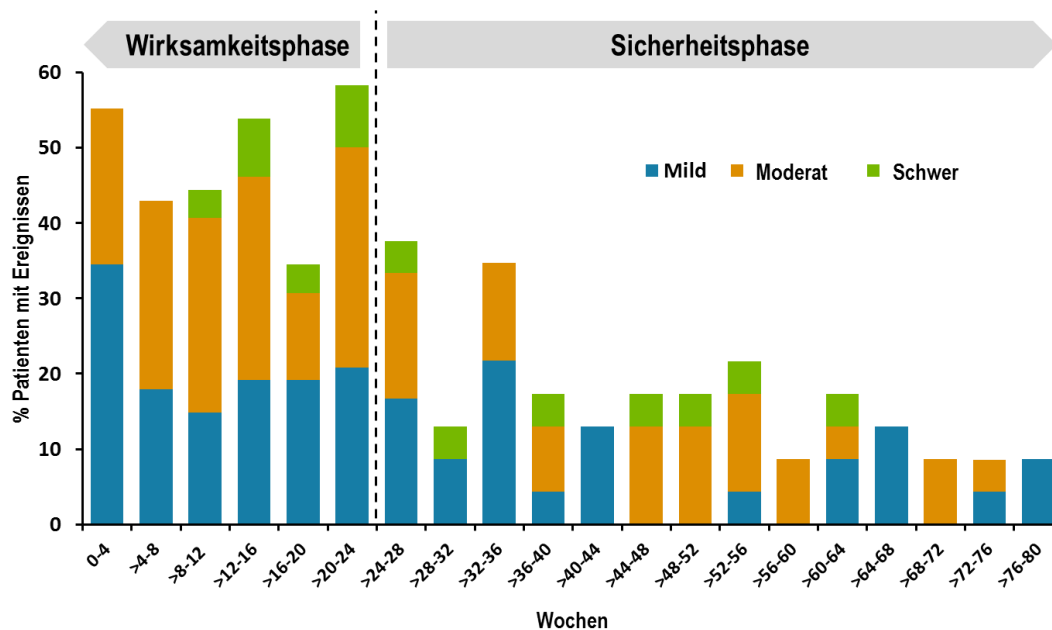


Abbildung 4-12: Unerwünschte Ereignisse nach Intensität während der Studie AEGR-733-005/UP1002 (Einstufung der Intensität durch den Prüfarzt).

Die Mehrheit der UEs wurde als mild bis moderat in der Intensität eingestuft. Bei insgesamt acht Patienten (28 %) der Studie AEGR-733-005/UP1002 traten Ereignisse schwerer Intensität auf (Tabelle 4-57). Dass schwere Ereignisse nicht häufiger in der Sicherheitsphase als in der Wirksamkeitsphase vorkamen, lässt darauf schließen, dass keine kumulative Toxizität vorlag. Schwere Ereignisse während der Studie AEGR-733-005/UP1002, die bei mehr als einem Patienten auftraten, waren Diarrhö (4 Patienten, 14 %), Erbrechen (3 Patienten, 10 %), abdominelle Distension (2 Patienten, 7 %) und ein Anstieg der Alaninaminotransferasen ALT und/oder AST (2 Patienten, 7 %). Dies sind alles Nebenwirkungen, die klar auf den Wirkmechanismus von Lomitapid zurückzuführen sind.

4.3.2.3.3.1.3 GSRS

Da der Wirkmechanismus von Lomitapid zu vorwiegend GI UEs führt, wurde zu jedem Untersuchungszeitpunkt mittels der Gastrointestinalen Symptom-Bewertungs-Skala (GSRS) die Beeinträchtigung der Patienten durch die gastrointestinalen Nebenwirkungen für die fünf Dimensionen Diarrhö-Syndrom, Verdauungsstörungen-Syndrom, Obstipations-Syndrom, Abdominalschmerz-Syndrom und Reflux-Syndrom erhoben.

Der GSRS besteht aus 15 Fragen, anhand derer auf einer Likert-Skala von 0 bis 6 die gastrointestinalen Symptome bewertet werden. Die Einteilung der Schweregrade der Symptome ist in Tabelle 4-58 dargestellt.

Tabelle 4-58: GSRS-Skala

Wert	Grad der Beschwerden
0	keine Beschwerden
1	gering
2	mild
3	moderat
4	moderat bis schwerwiegend
5	schwerwiegend
6	sehr schwerwiegend

Tabelle 4-59: Ergebnisse des GSRS-Fragebogens aus weitere Untersuchungen (AEGR-733-005/UP1002)

GSRS-Dimensionen		AEGR-733-005/UP1002			
		Baseline (n=29)	Woche 26 (LOCF, n = 29)	Baseline (n=23)	Woche 78 (LOCF, n=23)
Diarrhö-Syndrom	Skalenwert ¹ MW (SD)	0,4 (0,81)	0,8 (1,27)	0,4 (0,75)	0,6 (0,70)
	Änderung zu Baseline MW (SD)	-	0,4 (1,53)	-	0,3 (0,96)
Verdauungs- störungen- Syndrom	Skalenwert ¹ MW (SD)	0,5 (0,65)	0,9 (1,13)	0,6 (0,70)	1,0 (1,06)
	Änderung zu Baseline MW (SD)	-	0,4 (0,97)	-	0,4 (1,05)
Obstipations- Syndrom	Skalenwert ¹ MW (SD)	0,3 (0,47)	0,5 (0,80)	0,3 (0,43)	0,5 (0,73)
	Änderung zu Baseline MW (SD)	-	0,2 (0,66)	-	0,2 (0,59)

GSRS-Dimensionen		AEGR-733-005/UP1002			
		Baseline (n=29)	Woche 26 (LOCF, n = 29)	Baseline (n=23)	Woche 78 (LOCF, n=23)
Abdominale Schmerz- syndrom	Skalenwert ¹ MW (SD)	0,5 (0,89)	0,9 (1,42)	0,5 (0,96)	0,5 (0,61)
	Änderung zu Baseline MW (SD)	-	0,3 (1,41)	-	0,0 (0,95)
Reflux- Syndrom	Skalenwert ¹ MW (SD)	0,3 (0,45)	0,4 (0,57)	0,3 (0,45)	0,5 (0,74)
	Änderung zu Baseline MW (SD)	-	0,1 (0,5)	-	0,3 (0,67)

n: Anzahl der Patienten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LOCF: Last observation carried forward
¹⁾ Skalenwerte von 0 – 6 (s. Tabelle 4-58)

Die mittleren Änderungen der Bewertung durch die Patienten waren für jede Dimension sehr klein (<1) (Tabelle 4-59). Dies zeigt deutlich, dass die Mehrheit der Patienten die gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse nicht als einschränkend oder störend eingestuft haben.

4.3.2.3.3.1.4 Anstieg hepatischer Aminotransferasen

Auf Grund der Wirkmechanismus von Lomitapid wurde der Anstieg der Leberwerte (Alaninaminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AST)) als spezielles unerwünschtes Ereignis berichtet und wird daher hier ebenfalls separat in Form der Kategorien des Anstiegs über dem oberen normalen Grenzwert (ULN) dargestellt (Tabelle 4-60).

Tabelle 4-60: Patienten mit maximalem Anstieg hepatischer Aminotransferasen aus weitere Untersuchungen zu einem Zeitpunkt der Studienphasen (AEGR-733-005 und AEGR-733-012)

Studie (Safety- Population)	Studienphase	n	ALT und/oder AST-Werte				
			≤ 2x ULN n (%)	> 2x ULN - ≤ 3x ULN n (%)	> 3x ULN - ≤ 5x ULN n (%)	> 5x ULN - ≤ 10x ULN n (%)	> 10x ULN - ≤ 20x ULN n (%)
AEGR- 733-005/ UP1002	insgesamt	29	15 (52)	4 (14)	6 (21)	3 (10)	1 (3)
	Run-in-Phase	-	-	-	-	-	-
	Wirksamkeits- phase	29	17 (59)	4 (14)	4 (14)	3 (10)	1 (3)
	Sicherheitsphase Woche 26 – 56	23	16 (70)	3 (13)	2 (9)	2 (9)	0 (0)

Studie (Safety- Population)	Studienphase	n	ALT und/oder AST-Werte				
			≤ 2x ULN n (%)	> 2x ULN - ≤ 3x ULN n (%)	> 3x ULN - ≤ 5x ULN n (%)	> 5x ULN - ≤ 10x ULN n (%)	> 10x ULN - ≤ 20x ULN n (%)
	Sicherheitsphase Woche 56 – 78	23	16 (70)	5 (22)	2 (9)	0 (0)	0 (0)
AEGR- 733-012	Extension ²	19	5 (26)	5 (26)	4 (21)	2 (11)	3 (16) ¹
n: Anzahl der Patienten; ULN: Oberer Normalwert (<i>Upper limit of normal</i>); ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase							
¹⁾ Ein Patient wies eine Erhöhung der ALT-Werte > 20x ULN auf.							
²⁾ Für die Extensionsstudie liegt keine Auswertung zu ALT- und/oder AST vor, daher wird nur ALT berichtet.							

Mehrere Patienten verzeichneten Anstiege der Leberwerte (ALT bzw. ALT und/oder AST). Diese lagen bei einem Patienten in der Wirksamkeitsphase mehr als 10-fach über dem oberen Normalwert (ULN). Bei vier Patienten musste die Lomitapid-Dosis auf Grund von einem Anstieg höher als 5x ULN reduziert bzw. unterbrochen werden, woraufhin die Leberwerte aber innerhalb von 7 bis 28 Tagen wieder sanken. Drei der vier Patienten erhöhten die Lomitapid-Dosis anschließend wieder ohne einen erneuten Anstieg der Leberwerte zu verzeichnen. Der vierte Patient reduzierte die Dosis dauerhaft. Anzumerken ist hierbei, dass bei drei dieser vier Patienten eine Verletzung der Alkohollimitation berichtet wurde.

Keiner der Patienten musste die Studie AEGR-733-005/UP1002 oder AEGR-733-012 auf Grund der Ergebnisse von Leberfunktionstests abbrechen (s. auch Tabelle 4-56). Während der Sicherheitsphase traten außerdem deutlich weniger starke Erhöhungen von Aminotransferasen auf. Lediglich ein Patient wurde vom Prüfarzt von der Studie AEGR-733-012 ausgeschlossen, da er die Alkoholrestriktion verletzt hatte und daher erhöhte ALT-Werte aufwies. Dies lässt darauf schließen, dass bei Einhalten der Alkoholrestriktion und vorübergehender Reduktion der Lomitapid-Dosis ein Anstieg von Lebertransaminasen sehr gut handhabbar ist und keinen Schaden darstellt.

4.3.2.3.3.1.5 Anstieg des prozentualen Leberfettes

Auf Grund des Wirkmechanismus von Lomitapid, der zur Verringerung der Sekretion von Lipiden aus Leber und Darm in die Blutbahn führt (s. Modul 2), wird der Anstieg des Leberfetts gesondert mittels bildgebender Methoden überwacht und deren Ergebnisse hier dargestellt. Ein Anstieg des Fettgehalts auf > 5,56 % gilt als Steatosis hepatis.

Tabelle 4-61: Patienten mit maximalem prozentualen Anstieg des hepatischen Fetts zu einem Zeitpunkt der Studienphasen aus weitere Untersuchungen (AEGR-733-005 und AEGR-733-012)

Studie (Safety-Population)	Studienphase	n ¹	Maximum absoluter Anstieg im prozentualen Leberfett					
			≤ 5 %	> 5 % - ≤ 10 %	> 10 % - ≤ 15 %	> 15 % - ≤ 20 %	> 20 % - ≤ 25 %	> 25 % n (%)
				n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
AEGR-733-005/ UP1002	insgesamt	23	5 (22)	8 (35)	4 (17)	3 (13)	1 (4)	2 (9)
	Run-in-Phase	-	-	-	-	-	-	-
	Wirksamkeits-phase	22	9 (41)	6 (27)	4 (18)	1 (5)	1 (5)	1 (5)
	Sicherheits-phase	22	6 (27)	8 (36)	3 (14)	4 (18)	0 (0)	1 (5)
AEGR-733-012	von Baseline bis Ende der Extension ²	18	4 (22)		8 (44)		7 (39)	
n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen.								
¹⁾ Anzahl Patienten mit vorhandenen Werten.								
²⁾ Es lagen für die Extension nur folgende Kategorien vor: < 10 %, >10 % aber ≤ 20 % und > 20 %								

18 von 23 Patienten entwickelten während der Studie AEGR-733-005/UP1002 eine Steatosis hepatis (Fettgehalt über 5,56 %, wobei der Ausgangswert bei 1 % lag). Über die Hälfte dieser Patienten wies aber zu jedem Zeitpunkt der Studie einen prozentualen Anstieg des Leberfetts auf, der unter 10 % blieb. Drei Patienten zeigten zu mindestens einem Zeitpunkt der Studie Leberfettwerte über 20 %. Allerdings führte das Absetzen der Medikation auch zu einer schnellen Regenerierung der Werte und insgesamt ist der Anstieg als moderat einzustufen. Keiner der Patienten musste die Studie auf Grund von einem Anstieg des Leberfetts abbrechen.

Die folgende Abbildung zeigt außerdem den transienten Verlauf und eine Korrelation zwischen dem Anstieg des Leberfetts und der Leberenzyme ALT und AST auf (Abbildung 4-13). So stiegen die Konzentrationen von ALT und AST bis Woche 18 der Studie AEGR-733-005/UP1002 an, sanken anschließend trotz maximal tolerierter Lomitapid-Dosis (spätestens ab Woche 26) aber wieder ab. Der Anstieg des Leberfetts war an Woche 26 am höchsten. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass die vorgenommenen Dosismodifikationen einschließlich Dosisunterbrechungen und -reduktionen effektiv eine dauerhafte Senkung der Leberenzyme und des prozentualen Leberfetts bewirkten.

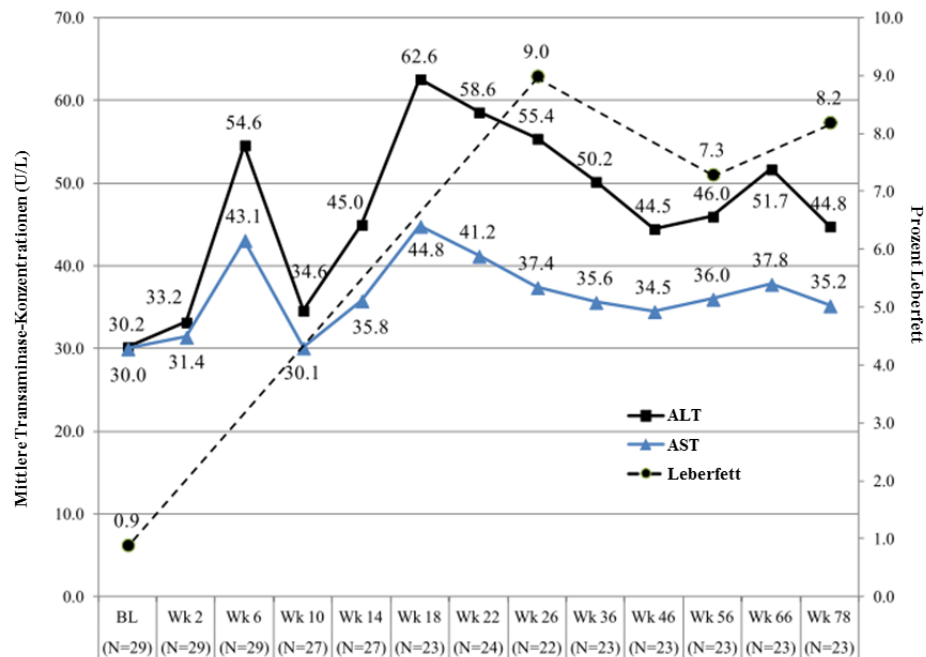


Abbildung 4-13: Mittlere ALT- und AST-Werte sowie prozentualer Anteil des Leberfetts über die Zeit der Studie (Safety-Population, n = 29)

BL: Baseline; Wk: Woche; AST: Aspartataminotransferase; ALT: Alaninaminotransferase

Die Ergebnisse der Zulassungstudien AEGR-733-005/UP1002 und AEGR-733-012 zu den unerwünschten Ereignissen können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden. So liegen mehrheitlich Patienten kaukasischer Herkunft vor und in Deutschland ist von einer vergleichbaren konventionellen lipidsenkenden Therapie (Diät, mLLT und ggf. Apherese) auszugehen. Die Auftitrierung und Dosisstärken von Lomitapid in der Studie stimmen mit denen der deutschen Zulassung überein. Es liegen keine Gründe vor, anzunehmen, dass die Ergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.3.3.2 Historischer Vergleich

Entsprechend der Erläuterung in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.2 wird auch für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse die Wirksamkeitsphase der Lomitapid-Zulassungsstudie AEGR-733-005/UP1002 den Ergebnissen der identifizierten historischen Kontrollen der zweckmäßigen Vergleichstherapie LDL-Apherese gegenübergestellt. Die unerwünschten Ereignisse der LDL-Apherese-Publikationen wurden häufig pro Behandlung und nicht pro Patient berichtet. Außerdem liegen unterschiedliche Beobachtungszeiträume vor. Daher werden die Ergebnisse nur deskriptiv dargestellt.

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich)

Studie	Operationalisierung
AEGR-733-005/UP1002	Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) nach Systemorganklassen (SOC) und bevorzugten Begriffen (<i>Preferred terms</i>, PT) kodiert. <u>Unerwünschte Ereignisse (UEs)</u> Gesamtzahl der Patienten mit mind. einem UE. Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jegliches unvorhergesehenes medizinisches Ereignis in einem Patienten bzw. Studienteilnehmer. Das Ereignis musste nicht zwingend kausal mit der Behandlung zusammenhängen, sondern konnte jegliches unerwünschtes oder unerwartetes Signal, Symptom oder Krankheit während der Studienbehandlung sein (TEAE = während der Behandlung (mind. eine Studienmedikation) aufgetretenes UE), ungeachtet dessen ob es als mit der Studienmedikation zusammenhängend vermutet wurde. Die UEs wurden ab Einverständniserklärung bis zum Follow-up-Untersuchungszeitpunkt (oder Zeitpunkt Woche 78 bei Teilnahme an der Extensionsstudie AEGR-733-012) berichtet. Jedes TEAE, das noch bei Ende der Studie vorlag, wurde bis zum Verschwinden oder bis es stabil war, nachverfolgt. <u>Anzahl Patienten mit Studienabbruch wegen UEs</u> Gesamtzahl der Patienten, die die Studie auf Grund eines UE vorzeitig abbrachen, die Studienmedikation musste abgebrochen werden, sofern ein Patient ein UE des SOC Leber- und Gallenerkrankungen nach Grad 3 oder 4 CTCAE erfuhr. <u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)</u> Gesamtzahl der Patienten mit mind. einem SUE. Als ein SUE wurde jegliches UE definiert, auf das mind. eine der folgenden Eigenschaften zutraf: - Todesfolge, - unmittelbar lebensbedrohlich, - Notwendigkeit einer Hospitalisierung (über Nacht) oder Verlängerung eines vorhandenen Krankenhausaufenthalt, - Verursachen einer dauerhaften oder schwerwiegenden Invalidität/Behinderung - Vorliegen einer erblich bedingten Anomalie im Nachwuchs einer Patientin, die die Studienmedikation erhielt. SUEs wurden bis einschließlich des letzten Untersuchungszeitpunkts der Studie (circa 48 h nach letzter Medikation) und für Patienten, die die Studie vorzeitig abbrachen, für 30 Tage nach Ende der letzten Studienmedikation berichtet.

Studie	Operationalisierung
Bosch et al. (2006)	Unerwünschte Ereignisse wurden pro LDL-Apherese-Behandlung berichtet. Es wird keine Beschreibung nach SOC berichtet.
Gordon et al. (1992)	Bei jedem Untersuchungszeitpunkt wurden Körpergewicht und Vitalzeichen dokumentiert. Labortests wurden zu Baseline, vor und nach den ersten drei Apherese-Behandlungen und anschließend alle 6 Wochen durchgeführt. Diese beinhalten Hämatologie, Koagulation und biochemische Profile, Immunglobuline und Komplementbestimmung. Unerwünschte Ereignisse wurden pro LDL-Apherese-Behandlung dargestellt. Es wird keine Beschreibung nach SOC berichtet.
Gordon et al. (1998)	Die Sicherheitsparameter wurden alle 12 Wochen durch ein zentrales Labor ermittelt. Die unerwünschten Ereignisse wurden sowohl pro Patient als auch pro Behandlung dargestellt. Es wird keine Beschreibung nach SOC berichtet.
Graesdal et al. (2012)	Die Patienten führten Buch über die unerwünschten Ereignisse während der Behandlung. Die UEs wurden pro Patient gelistet. Es wird keine Beschreibung nach SOC berichtet.
LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; TC: Gesamt-Cholesterin; HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; TG: Triglyzeride	

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

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – historischer Vergleich

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AEGR-733-005/UP1002	k.A. ¹	nein	ja	ja	ja	k.A. ¹
Bosch et al. (2006)	k.A. ¹	nein	k.A. ²	ja	ja	k.A. ¹
Gordon et al. (1992)	hoch ³	nein	unklar ³	ja	ja	hoch ³
Gordon et al. (1998)	k.A. ¹	nein	k.A. ²	ja	ja	k.A. ¹
Graesdal et al. (2012)	k.A. ¹	nein	k.A. ²	ja	ja	k.A. ¹
k.A.: Keine Angabe ¹⁾ Das Verzerrungspotential der Studien und Endpunkte kann nicht beurteilt werden, da keine Randomisierung vorliegt. ²⁾ Es liegen Beobachtungsstudien vor, somit kann das ITT-Prinzip nicht angewendet werden. ³⁾ Die 10 HoFH-Patienten bei Gordon et al. erhielten alle LDL-Apherese. Die HeFH-Patienten wurden in einem Verhältnis von 4:1 auf die beiden Behandlungsarme LDL-Apherese und keine LDL-Apherese randomisiert. Insgesamt wurde das ITT-Prinzip wahrscheinlich umgesetzt, dies ist aber nicht klar beschrieben.						

Es liegt bei der einarmigen, offenen Studie AEGR-005/UP1002 keine randomisierte Studie vor. Daher kann das Verzerrungspotential nicht beurteilt werden, es muss bei unkontrollierten Studien aber von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Bei den identifizierten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie LDL-Apherese im Anwendungsgebiet HoFH handelt es sich überwiegend um Beobachtungsstudien, auf die das ITT-Prinzip nicht angewandt werden kann und bei denen somit auch das Verzerrungspotential nicht beurteilt werden kann.

Bei der kontrollierten Studie Gordon et al. bestand der Kontrollarm ausschließlich aus HeFH-Patienten, wohingegen die HoFH-Patienten der Studie alle mit LDL-Apherese behandelt wurden. Da keine Verblindung vorlag und die Auswertung des Endpunkts auf dem Bericht der unerwünschten Ereignisse durch den Patienten beruhte, kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Außerdem ist die Qualität der Studie anhand der vorliegenden Publikation schwer einzuschätzen. Daher wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als hoch eingestuft.

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.

4.3.2.3.3.2.1 Gesamtrate, schwerwiegende und unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten (historischer Vergleich)

Die unerwünschten Ereignisse werden sowohl pro Patient als auch pro Behandlung berichtet. Um trotz der geringen Evidenz für LDL-Apherese einen Eindruck von den unerwünschten Ereignissen während der Behandlung zu bekommen, werden beide Arten der Darstellung im Folgenden berücksichtigt.

Tabelle 4-64: Patienten mit UEs während der Wirksamkeitsphase von AEGR-733-005/UP1002 und in den historischen Kontrollstudien zu LDL-Apherese (historischer Vergleich)

Studie	Anzahl der Patienten (Safety-P.) ¹	Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE n (%)	Anzahl der Behandlungen ² n	Anzahl der Behandlungen mit UEs n (%)
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse (UEs)				
AEGR-733-005/UP1002	29	27 (93,1)	-	-
Bosch et al. (2006)	158	-	12 291	481 (3,9)
Gordon et al. (1992)	55 ³	-	-	-
Gordon et al. (1998)	64 ⁴	36 (56,3)	3.902	142 (3,6)
Graesdal et al. (2012)	7	4 (57,1)	-	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)				
AEGR-733-005/UP1002	29	3 (10,3)	-	-

Studie	Anzahl der Patienten (Safety-P.) ¹	Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE n (%)	Anzahl der Behandlungen ² n	Anzahl der Behandlungen mit UEs n (%)
Bosch et al. (2006)	158	-	12 291	0 (0,0)
Gordon et al. (1992)	55	-	-	-
Gordon et al. (1998)	49	-	-	-
Graesdal et al. (2012)	7	-	-	-
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten				
AEGR-733-005/UP1002	29	4 (13,8)	-	-
Bosch et al. (2006)	158	-	12 291	n.a. (0,83) ⁶
Gordon et al. (1992)	55	9 (16,4)	-	-
Gordon et al. (1998)	49 ⁵	20 (40,8)	-	-
Graesdal et al. (2012)	7	-	-	-
Aufgetretene Todesfälle				
AEGR-733-005/UP1002	29	0 (0,0)	-	-
Bosch et al. (2006)	158	-	12 291	0 (0,0)
Gordon et al. (1992)	55	-	-	-
Gordon et al. (1998)	49	-	-	-
Graesdal et al. (2012)	7	0 (0,0)	-	-
n: Anzahl (der Patienten oder Behandlungen); Safety-P.: Safety-Population; UEs: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende UEs; - : nicht berichtet ¹) Es wurde die Safety-Population der Studie AEGR-733-005/UP1002 herangezogen. Bei den Publikationen zur LDL-Apherese werden die Ereignisse der Gesamtpopulation berichtet. ²) Wenn nicht entsprechend gekennzeichnet (HoFH), wird lediglich die Gesamtzahl der Behandlungen aller Patienten in der Publikation berichtet. ³) 55 Patienten, die mit LDL-Apherese behandelt wurden (exklusive 9 Kontrollpatienten mit HeFH, welche in der Extensionsstudie ebenfalls mit LDL-Apherese behandelt wurden). ⁴) Die Studie wurde mit insgesamt 64 Patienten (HoFH und HeFH) begonnen. ⁵) 49 HoFH-Patienten haben die Extensionsstudie Gordon et al. (1998) begonnen. ⁶) Es wurde nur der prozentuale Anteil der Behandlungen, die zum Studienabbruch führten, berichtet.				

In der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UEs) traten bei den historischen Kontrollen zur LDL-Apherese mit 56 – 57 % (Gordon et al., 1998 und Graesdal et al.) bei deutlich weniger Patienten Nebenwirkungen auf als bei der Behandlung mit Lomitapid (93 %). Schwerwiegende UEs (SUEs) wurden überwiegend gar nicht berichtet, lediglich Bosch et al. ist zu entnehmen, dass bei keiner der LDL-Apherese-Behandlungen SUEs auftraten. Während der Wirksamkeitsphase von AEGR-733-005/UP1002 wurden hingegen bei drei Patienten SUEs berichtet. Im Gegensatz dazu erlitten bei Gordon et al. neun (16 % bei 18 Wochen Behandlung) bzw. 20 Patienten (41 %, Behandlung über fünf Jahre) UEs, die zum Studienabbruch führten. Bei der Behandlung mit Lomitapid in der Studie AEGR-733-005/UP1002 wurde ein Studienabbruch auf Grund unerwünschter Ereignisse nur bei vier Patienten (14 %, 26 Wochen Behandlung) und nur während der Wirksamkeitsphase berichtet. Dies zeigt den invasiven Mechanismus der LDL-Apherese auf, der von einem Teil der Patienten nicht dauerhaft toleriert wird.

Generell gilt bei diesem Vergleich aber dasselbe additive Prinzip der Therapie mit Lomitapid wie beim Endpunkt LDL-C-Änderung. So ist die Behandlung mit Lomitapid zusätzlich zur konventionellen Therapie mit lipidsenkenden Medikamenten und/oder LDL-Apherese indiziert, damit eine möglichst effektive Reduktion der LDL-C-Werte erreicht wird. Der direkte Vergleich der Nebenwirkungen von Lomitapid mit LDL-Apherese ist somit klinisch nicht relevant.

4.3.2.3.3.2.2 Unerwünschte Ereignisse nach PT (historischer Vergleich)

Im Folgenden werden die unerwünschten Ereignisse gemäß MedDRA nach bevorzugten Begriffen (*Preferred Term*, PT) dargestellt, welche bei den zur LDL-Apherese-identifizierten Studien bei mehr als zehn der Behandlungen auftraten (weitere Dokumentation der Ereignisse in AEGR-733-005/UP1002 nach Systemorganklassen (SOC) und PTs ist Abschnitt 4.3.2.3.3.1.2 zu entnehmen). Bei den beiden Studien von Gordon et al. werden die UEs nach PT nur in der Extensionsstudie (Gordon et al., 1998) dargestellt. Es werden nur die UEs dargestellt, die entweder bei mehr als 10 % der Patienten oder bei mehr als 10 Behandlungen auftraten.

Tabelle 4-65: Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach PT aus weitere Untersuchungen – historischer Vergleich

Studie	Anzahl der Patienten ¹ n	Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE (bei > 10 % der Studienpopulation) n (%)	Anzahl der Behandlungen ² n	Anzahl der Behandlungen mit UEs (bei > 10 Behandlungen) n (%)
Hypotension				
AEGR-733-005	29	1 (3,4)	-	-
Bosch et al. (2006)	158	-	12.291	112 (0,97)
Gordon et al. (1998)	64	23 (36)	3.902	34 (0,9)
Graesdal et al. (2012)	7	-	-	-
Parästhesie				
AEGR-733-005	29	1 (3,4)	-	-
Bosch et al. (2006)	10	-	12.291	53 (0,46)
Gordon et al. (1998)	64	-	3.902	-
Graesdal et al. (2012)	7	-	-	-
Schmerzen (aller Art)				
AEGR-733-005	29	Brust: 4 (13,8) Kopf: 1 (3,4)	-	-
Bosch et al. (2006)	158	-	12.291	42 (0,36)
Gordon et al. (1998)	64	Brust: 8 (13) Kopf: 3 (5)	3.902	Brust: 10 (0,3) Kopf: 3 (0,1)
Graesdal et al. (2012)	7	-	-	-

Studie	Anzahl der Patienten ¹ n	Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE (bei > 10 % der Studienpopulation) n (%)	Anzahl der Behandlungen ² n	Anzahl der Behandlungen mit UEs (bei > 10 Behandlungen) n (%)
Übelkeit/Erbrechen				
AEGR-733-005	29	Übelkeit: 18 (62,1) Erbrechen: 8 (27,6)	-	-
Bosch et al. (2006)	158	-	12.291	39 (0,34)
Gordon et al. (1998)	64	14 (22)	3.902	26 (0,7)
Graesdal et al. (2012)	7	-	-	-
Schwindelgefühl³				
AEGR-733-005	29	3 (10,3)	-	-
Bosch et al. (2006)	158	-	12.291	37 (0,32)
Gordon et al. (1998)	64	6 (9)	3.902	7 (0,2)
Graesdal et al. (2012)	7	-	-	-
Blässe				
AEGR-733-005	29	0 (0,0)	-	-
Bosch et al. (2006)	158	-	12.291	29 (0,25)
Gordon et al. (1998)	64	-	3.902	-
Graesdal et al. (2012)	7	-	-	-
Initialreaktion				
AEGR-733-005	29	0 (0,0)	-	-
Bosch et al. (2006)	158	-	12.291	27 (0,23)
Gordon et al. (1998)	64	-	3.902	-
Graesdal et al. (2012)	7	-	-	-
Vasovagale Synkope/ Kollaps				
AEGR-733-005	29	0 (0,0)	-	-
Bosch et al. (2006)	158	-	12.291	17 (0,15)
Gordon et al. (1998)	64	1 (2)	3.902	1 (<0,1)
Graesdal et al. (2012)	7	-	-	-
Flush				
AEGR-733-005	29	1 (3,4)	-	-
Bosch et al. (2006)	158	-	12.291	15 (0,13)
Gordon et al. (1998)	64	9 (14)	3.902	19 (0,5)
Graesdal et al. (2012)	7	-	-	-
Dyspnoe				
AEGR-733-005	29	0 (0,0)	-	-
Bosch et al. (2006)	158	-	12.291	13 (0,11)

Studie	Anzahl der Patienten ¹ n	Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE (bei > 10 % der Studienpopulation) n (%)	Anzahl der Behandlungen ² n	Anzahl der Behandlungen mit UEs (bei > 10 Behandlungen) n (%)
Gordon et al. (1998)	64	-	3.902	-
Graesdal et al. (2012)	7	-	-	-
Angina pectoris				
AEGR-733-005	29	3 (10,3)	-	-
Bosch et al. (2006)	158	-	12.291	10 (0,09)
Gordon et al. (1998)	64	-	3.902	-
Graesdal et al. (2012)	7	-	-	-
Komplikationen beim Venenzugang				
AEGR-733-005	29	0 (0,0)	-	-
Bosch et al. (2006)	158	-	12.291	83 (0,72)
Gordon et al. (1998)	64	-	3.902	-
Graesdal et al. (2012)	7	-	-	-
Blutarmut				
AEGR-733-005	29	1 (3,4)	-	-
Bosch et al. (2006)	158	-	12.291	-
Gordon et al. (1998)	64	6 (9)	3.902	6 (0,2)
Graesdal et al. (2012)	7	3 (43)	-	-
SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschte Ereignisse; n: Anzahl der Patienten; - : nicht berichtet ¹⁾ Es wurde die Safety-Population der Studie AEGR-733-005/UP1002 herangezogen. Bei den Publikationen zur LDL-Apherese werden die Ereignisse der Gesamtpopulation berichtet. ²⁾ Wenn nicht entsprechend gekennzeichnet (HoFH), wird lediglich die Gesamtzahl der Behandlungen aller Patienten berichtet. ³⁾ <i>Faintness, Vertigo, Dizziness</i>				

Gordon et al. ist die einzige Publikation, welche die unerwünschten Ereignisse pro Patient berichtet. Daher können die Nebenwirkungen der LDL-Apherese nur anhand dieser Studie annähernd sinnvoll mit den Ereignissen bei der Anwendung von Lomitapid beschreibend verglichen werden.

Generell treten bei der LDL-Apherese nur wenige Nebenwirkungen auf und diese sind anderer Natur als bei der Behandlung mit Lomitapid. Während dort gastrointestinale und Leber-assoziierte UEs besonders häufig waren (s. Abschnitt 4.3.2.3.3.3.1), sind bei der LDL-Apherese vor allem Hypotension (36 %) und Schwindel (9 %) berichtet worden. Diese traten bei AEGR-733-005/UP1002 nur selten auf (bei 1 % bzw. 10 % der Patienten). Übelkeit und Erbrechen trat bei 22 % der LDL-Apherese-Patienten auf, bei der Behandlung mit Lomitapid hingegen bei 62 % (Übelkeit) und 28 % (Erbrechen) der Patienten. Generell ist ein Vergleich der unerwünschten Nebenwirkungen auf Grund der unterschiedlichen Wirkmechanismen der Therapien und unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen nur schwer umsetzbar.

Unter Beachtung der generellen Unsicherheit der Ergebnisse der historischen Kontrollen, können die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen der LDL-Apherese auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden. So liegen mehrheitlich Patienten kaukasischer Herkunft vor und die LDL-Apherese-Techniken sind hier verfügbar. Das LDL-Apherese-Intervall von alle ein bis zwei Wochen ist ebenfalls in Deutschland üblich. Es liegen keine Gründe vor, anzunehmen, dass die Ergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.3.3.3 Weitere Studien (AEGR-733-024/AEGR-733-029 und LOWER)

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen (Weitere Studien)

Studie	Operationalisierung
AEGR-733-025 (LOWER)	Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) nach Systemorganklassen (SOC) und bevorzugten Bezeichnungen (<i>Preferred terms</i>, PT) kodiert. <u>Unerwünschte Ereignisse</u> Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jegliches unvorhergesehenes klinisches Ereignis in einem Patienten, der ein pharmazeutisches Produkt einnahm. Das Ereignis muss nicht zwingend kausal mit der Behandlung zusammenhängen. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jegliches unvorteilhaftes und unbeabsichtigtes Signal (einschließlich eines ungewöhnlichen Laborergebnisses), Symptom oder eine Krankheit sein, die temporär mit der Anwendung eines medizinischen (investigativen) Produktes ist, unabhängig davon, ob in Zusammenhang mit dem Produkt stehend oder nicht. <u>Schweregrad</u> Der Schweregrad bezieht sich auf die Intensität eines UEs bezüglich des NCI CTCAE Version 4. Trifft diese Kategorisierung nicht zu, wird der Schweregrad des berichteten UE als mild, moderat oder schwer eingestuft; das Ereignis selbst kann dabei eine relativ geringe klinische Signifikanz haben (wie schwerer Kopfschmerz ohne weitere Befunde). Die Einstufung des Schweregrads und als schwerwiegend müssen für jedes UE unabhängig vom behandelnden Arzt im <i>electronic Case Report Form</i> (eCRF) beurteilt werden. <u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u> Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) war definiert als jegliches unvorhergesehenes klinisches Ereignis, das in irgendeiner Dosis: - im Tode resultiert. - lebensbedrohend ist. - eine Hospitalisierung oder eine Verlängerung eines vorhandenen Krankenhausaufenthalts notwendig macht. - eine dauerhafte oder schwerwiegende Invalidität/Behinderung verursacht. - eine erblich bedingte Anomalie/einen Geburtsfehler darstellt. - ein wichtiges oder signifikantes klinisches Ereignis (klinisch relevant) ist, das nicht direkt lebensbedrohend ist oder im Tode oder in Hospitalisierung

Studie	Operationalisierung
	resultiert, das aber, basierend auf angemessener medizinischer Beurteilung, die Person gefährden könnte oder eine Intervention erfordert, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern. - jegliche vermutete Transmission eines infektiösen Agens über ein medizinisches Produkt darstellt. <u>Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses</u> Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses (UESIs) sind folgende: - Leber-bezogene Ereignisse, einschließlich: Erhöhungen der Lebertransaminasen, resultierend in einer Unterbrechung der Lomitapid-Behandlung, Erhöhungen der Lebertransaminasen > 3x ULN, die trotz Dosisreduktion oder Unterbrechung der Behandlung andauern, Erhöhung der Lebertransaminasen $\geq$ 5x ULN, symptomatische Leberschädigung oder Leberuntersuchungen oder jegliche Tests einschließlich Histologie, die von Leberbiopsien stammt und bildgebende Untersuchungen. - gastrointestinale (GI) UEs, einschließlich: GI Ereignisse, die zur permanenten Behandlungsunterbrechung führen, Hospitalisierung oder andere Ereignisse, die weitere Untersuchungen, wie eine Endoskopie, bedingen. - Tumore des Dünndarms, der Leber, des Pankreas oder kolorektale Tumore - Ereignisse, die mit einer Blutgerinnungsstörung (INR) assoziiert sind - MACE Ereignisse (einschließlich Myokardinfarkt, Hospitalisierungen wegen Angina und instabiler Angina, koronare Revaskularisationseingriffe, Schlaganfall, Transiente ischämischer Anfall und kardiovaskuläre Todesfälle) - Tod und Todesursache - Schwangerschaft <u>Zusammenhang mit der Studienmedikation</u> Der Zusammenhang zwischen Lomitapid und einem UE wird von dem behandelnden Arzt bestimmt.
AEGR-733-024	Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) nach Systemorganklassen (SOC) und bevorzugten Bezeichnungen (<i>Preferred terms</i>, PT) kodiert. <u>Unerwünschte Ereignisse</u> Gesamtzahl der Patienten mit mind. einem UE. Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jegliches unvorhergesehenes klinisches Ereignis bei einem Patienten bzw. Studienteilnehmer. Ein TEAE (<i>treatment emergent adverse event</i>) ist ein unerwünschtes Ereignis, das nach einer Dosis der Studienmedikation berichtet wird. Unerwünschte Ereignisse/Erfahrungen sind: - Unvorhergesehene Änderungen des Allgemeinzustands - Subjektive oder objektive Signale/Symptome - Gleichzeitig auftretende Krankheiten oder Unfälle - Klinisch relevante negative Änderungen in Laborparametern während der klinischen Studie Ein möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation ist nicht relevant. Alle UEs werden berichtet, unabhängig davon, ob sie freiwillig berichtet, auf Nachfrage erfahren oder bei einer physischen Untersuchung festgestellt werden, sofern sie während der Studie stattfanden (zwischen erster Dosis Lomitapid bis zum Studienende). Der Schweregrad der Studie wird wie folgt kategorisiert: - <u>mild</u>: wenig besorgniserregend für die Patienten und/oder nicht von klinischer

Studie	Operationalisierung
	Bedeutsamkeit; es wird nicht erwartet, dass es einen Effekt auf die Gesundheit oder das Wohlbefinden des Patienten hat - <u>moderat</u>: Beschwerden groß genug, dass sie normale Aktivitäten beeinflussen oder ändern; es ist wahrscheinlich, dass medizinische Behandlung oder enge Überwachung nötig ist. - <u>schwer</u>: Erwerbsunfähigkeit oder Unfähigkeit einige oder alle normalen Aktivitäten auszuüben, besorgniserregend für die Patienten und/oder gesundheitsgefährdend; es ist sehr wahrscheinlich, dass medizinische Behandlung oder enge Überwachung nötig ist. <u>Anzahl Patienten mit Studienabbruch wegen UEs</u> Gesamtzahl der Patienten, die die Studie auf Grund eines UE vorzeitig abbrachen. <u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)</u> Gesamtzahl der Patienten mit mind. einem SUE. Als ein SUE wurde jegliches UE definiert, auf das mind. eine der folgenden Eigenschaften zutraf: - Todesfolge, - unmittelbar lebensbedrohlich, - Notwendigkeit einer Hospitalisierung (über Nacht) oder Verlängerung eines vorhandenen Krankenhausaufenthalts, - Verursachen einer dauerhaften oder schwerwiegenden Invalidität/Behinderung - Vorliegen einer erblich bedingten Anomalie im Nachwuchs einer Patientin, die die Studienmedikation erhielt, - Wichtiges medizinisches Ereignis, dass medizinisches oder chirurgisches Eingreifen notwendig macht um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern.
AEGR-733-029	Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) nach Systemorganklassen (SOC) und bevorzugten Bezeichnungen (<i>Preferred terms</i>, PT) kodiert. <u>Unerwünschte Ereignisse</u> Gesamtzahl der Patienten mit mind. einem UE. Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jegliches unvorhergesehenes medizinisches Ereignis in einem Patienten bzw. Studienteilnehmer. Ein <u>TEAE</u> (<i>treatment emergent adverse event</i>) ist ein unerwünschtes Ereignis, das nach einer Dosis der Studienmedikation berichtet wird. Unerwünschte Ereignisse/Erfahrungen sind: - Unvorhergesehene Änderungen des Allgemeinzustands - Subjektive oder objektive Signale/Symptome - Gleichzeitig auftretende Krankheiten oder Unfälle - Klinisch relevante negative Änderungen in Laborparametern während der klinischen Studie Ein möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation ist nicht relevant. Alle UEs werden berichtet, unabhängig davon, ob sie freiwillig berichtet, auf Nachfrage erfahren oder bei einer physischen Untersuchung festgestellt werden, sofern sie während der Studie stattfanden (zwischen erster Dosis Lomitapid bis zum Studienende). Der Schweregrad der Studie wird wie folgt kategorisiert: - <u>mild</u>: wenig besorgniserregend für die Patienten und/oder nicht von klinischer

Studie	Operationalisierung
	Bedeutsamkeit; es wird nicht erwartet, dass es einen Effekt auf die Gesundheit oder das Wohlbefinden des Patienten hat - <u>moderat</u>: Beschwerden groß genug, dass sie normale Aktivitäten beeinflussen oder ändern; es ist wahrscheinlich, dass medizinische Behandlung oder enge Überwachung nötig ist. - <u>schwer</u>: Erwerbsunfähigkeit oder Unfähigkeit einige oder alle normalen Aktivitäten auszuüben, besorgniserregend für die Patienten und/oder gesundheitsgefährdend; es ist sehr wahrscheinlich, dass medizinische Behandlung oder enge Überwachung nötig ist.
	<u>Anzahl Patienten mit Studienabbruch wegen UEs</u> Gesamtzahl der Patienten, die die Studie auf Grund eines UE vorzeitig abbrachen.
	<u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)</u> Gesamtzahl der Patienten mit mind. einem SUE. Als ein SUE wurde jegliches UE definiert, auf das mind. eine der folgenden Eigenschaften zutraf: - Todesfolge, - unmittelbar lebensbedrohlich, - Notwendigkeit einer Hospitalisierung (über Nacht) oder Verlängerung eines vorhandenen Krankenhausaufenthalt, - Verursachen einer dauerhaften oder schwerwiegenden Invalidität/Behinderung - Vorliegen einer erblich bedingten Anomalie im Nachwuchs einer Patientin, die die Studienmedikation erhielt, Wichtiges medizinisches Ereignis, dass medizinisches oder chirurgisches Eingreifen notwendig macht um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern.

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

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials unerwünschte Ereignisse in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Weitere Studien

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AEGR-733-025	k.A. ¹	nein	k.A. ²	ja	ja	k.A. ¹
AEGR-733-024	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
AEGR-733-029	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
k.A.: Keine Angabe ¹⁾ Das Verzerrungspotential der Studien und Endpunkte kann nicht beurteilt werden, da keine Randomisierung vorliegt. ²⁾ AEGR-733-025 ist eine Beobachtungsstudie ohne Intervention. Daher kann hierauf das ITT-Prinzip nicht angewandt werden.						

Bei der Studie LOWER (AEGR-733-025) handelt es sich um eine einarmige Beobachtungsstudie. Daher liegt weder eine Verblindung noch eine Randomisierung vor. Das Verzerrungspotential kann deshalb nicht beurteilt werden, es muss aber generell von einer hohen Verzerrung ausgegangen werden. So liegen beispielsweise zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten verschiedene Patientenzahlen vor und die Zeitpunkte variieren in einem Zeitfenster um den angestrebten Untersuchungszeitpunkt. Außerdem werden alle Patienten in das Register eingeschlossen, welche mit Lomitapid behandelt werden, ungeachtet einer Kontrolle der Diagnose HoFH. Daher wird diese Studie nur ergänzend für die Nutzenbewertung herangezogen, um das Sicherheitsprofil des Arzneimittels zu erweitern und die Ergebnisse der Studie AEGR-733-005/UP1002 im klinischen Alltag zu validieren.

Bei den Studien AEGR-733-024 und AEGR-733-029 handelt es sich um offene Phase 1-Studien mit zwei Armen, die beide nach einem gleichen Schema konzipiert wurden. Es wurde die Pharmakokinetik von Lomitapid bei gleichzeitiger Einnahme mit Atorvastatin (AEGR-733-024) bzw. EE/Norgestimat (AEGR-733-029) untersucht. Die jeweiligen Arme der beiden Studien unterscheiden sich nur in dem Abstand zwischen den Einnahmen von Lomitapid und Atorvastatin bzw. EE/Norgestimat. Daher hat die fehlende Verblindung keinen stark verzerrenden Einfluss auf den Endpunkt, denn beide Gruppen nehmen die gleiche Medikation. Deshalb wird trotz fehlender Verblindung von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen.

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.

4.3.2.3.3.3.1 Gesamtrate, schwerwiegende und unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten – LOWER

LOWER (AEGR-733-025)	n (FAS)	Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE n (%) [95 % KI]
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse	83	47 (56,6) [45,3; 67,5]
mild	83	23 (27,7) [18,4; 38,6]
moderat	83	18 (21,7) [13,4; 32,1]
schwer	83	6 (7,2) [2,7; 15,1]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	83	6 (7,2) [2,7; 15,1]
Herzerkrankungen (SOC Cardiac Disorders)	83	3 (3,6 %) [0,8; 10,2]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC General Disorders and Administration Site Conditions)	83	1 (1,2) [0,0; 6,5]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC Infections and Infestations)	83	2 (2,4) [0,3; 8,4]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts and Polyps))	83	1 (1,2) [0,0; 6,5]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC Renal and Urinary Disorders)	83	1 (1,2) [0,0; 6,5]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders)	83	1 (1,2) [0,0; 6,5]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	83	8 (9,6) [4,3; 18,1]
Herzerkrankungen (SOC Cardiac Disorders)	83	2 (2,4) [0,3; 8,4]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC Gastrointestinal Disorders)	83	5 (6,0) [2,0; 13,5]
Untersuchungen (SOC Investigations)	83	2 (2,4) [0,3; 8,4]
Aufgetretene Todesfälle	83	1 (1,2) [0,0; 6,5]
n: Anzahl der Patienten; KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschte Ereignisse; FAS: Full Analysis Set; SOC: Systemorganklasse		

Die Mehrheit der UEs wurde als mild (27,7 %) und moderat (21,7 %) eingestuft. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) wurden bei drei Patienten (3,6 %; 95 % KI [0,8; 10,2]) mit Herzerkrankungen, wie Angina pectoris (SOC Cardiac Disorders), bei einem Patient mit Thrombose am Zugriff (SOC General Disorders and Administration Site Conditions) und bei zwei Patienten mit Infektionen bzw. parasitären Befall (SOC Infections and Infestations) berichtet. Die Ereignisse traten bei Lomitapid-Dosen von 5 mg und 10 mg auf. UEs, die zum Studienabbruch führten, waren Herzerkrankungen und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts. Es trat außerdem ein Todesfall in Folge eines kardiovaskulären Ereignisses auf.

4.3.2.3.3.2 Unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) nach SOC/PT – LOWER

Studie	n (FAS)	Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE	
		n (%)	[95 % KI]
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (<i>Gastrointestinal Disorders</i>)			
alle	83	31 (37,7)	[27,0; 48,7]
Diarrhö (<i>Diarrhoea</i>)	83	20 (24,1)	[15,4; 34,7]
Schwindel (<i>Nausea</i>)	83	7 (8,4)	[3,5; 16,6]
Schmerzen des Oberbauchs (<i>Abdominal Pain Upper</i>)	83	4 (4,8)	[1,3; 11,9]
Abdominale Beschwerden (<i>Abdominal Discomfort</i>)	83	3 (3,6)	[0,8; 10,2]
Abdominale Distension (<i>Abdominal Distention</i>)	83	1 (1,2)	[0,0; 6,5]
Bauchschmerzen (<i>Abdominal Pain</i>)	83	1 (1,2)	[0,0; 6,5]
Flatulenz (<i>Flatulence</i>)	83	1 (1,2)	[0,0; 6,5]
Gastroösophageale Refluxerkrankung (<i>Gastrooesophageal Reflux Disease</i>)	83	1 (1,2)	[0,0; 6,5]
Tenesmus ani (<i>Rectal Tenesmus</i>)	83	1 (1,2)	[0,0; 6,5]
Erbrechen (<i>Vomiting</i>)	83	1 (1,2)	[0,0; 6,5]
SOC Untersuchungen (<i>Investigations</i>)			
alle	83	17 (20,5)	[12,4; 30,8]
ALT erhöht (<i>ALT Increased</i>)	83	5 (6,0)	[2,0; 13,5]
AST erhöht (<i>AST Increased</i>)	83	3 (3,6)	[0,8; 10,2]
Gewichtsverlust (<i>Weight Decreased</i>)	83	2 (2,4)	[0,3; 8,4]
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (<i>General Disorders and Administration Site Conditions</i>)			
alle	83	7 (8,4)	[3,5; 16,6]
Brustschmerz, ohne Bezug zu kardiovaskulärem Ereignis (<i>Non-Cardiac Chest Pain</i>)	83	2 (2,4)	[0,3; 8,4]
Brustschmerz (<i>Chest Pain</i>)	83	1 (1,2)	[0,0; 6,5]
Fatigue (<i>Fatigue</i>)	83	1 (1,2)	[0,0; 6,5]
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (<i>Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders</i>)			
alle	83	5 (6,0)	[2,0; 13,5]
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (<i>Infections and Infestations</i>)			
alle	83	5 (6,0)	[2,0; 13,5]
SOC Erkrankungen des Nervensystems (<i>Nervous System Disorders</i>)			
alle	83	4 (4,8)	[1,3; 11,9]
SOC Psychiatrische Erkrankungen (<i>Psychiatric Disorders</i>)			
alle	83	4 (4,8)	[1,3; 11,9]

Studie	n (FAS)	Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE	
		n (%)	[95 % KI]
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (<i>Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders</i>)			
alle	83	4 (4,8)	[1,3; 11,9]
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (<i>Renal and Urinary Disorders</i>)			
alle	83	3 (3,6)	[0,8; 10,2]
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (<i>Skin and Subcutaneous Tissue Disorders</i>)			
alle	83	2 (2,4)	[0,3; 8,4]
SOC Gefäßerkrankungen (<i>Vascular Disorders</i>)			
alle	83	2 (2,4)	[0,3; 8,4]
SOC Leber- und Gallenerkrankungen (<i>Hepatobiliary Disorders</i>)			
alle	83	2 (2,4)	[0,3; 8,4]
Steatosis hepatis (<i>Hepatic Steatosis</i>)	83	2 (2,4)	[0,3; 8,4]
n: Anzahl der Patienten; KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschte Ereignisse; FAS: Full Analysis Set; SOC: Systemorganklasse, PT: Bevorzugte Bezeichnung (<i>Preferred term</i> , nach MedDRA)			

Es traten, wie schon in den Studien AEGR-733-005/UP1002 und AEGR-733-012 auch im klinischen Alltag der Anwendung von Lomitapid vorwiegend gastrointestinale UEs auf (bei 37,7 % der Patienten). Bei fünf Patienten waren außerdem die ALT-Werte erhöht und bei drei Patienten die AST-Werte. Letztere wurden als unerwünschte Ereignisse besonderen Interesses näher dokumentiert.

4.3.2.3.3.3 Anstieg hepatischer Aminotransferasen – LOWER

Tabelle 4-68: Patienten mit Anstieg hepatischer Aminotransferasen zu irgendeinem Zeitpunkt der Studie aus weitere Untersuchungen (LOWER)

LOWER	n (FAS)	ALT und/oder AST-Werte					
		normal	$\leq 3x$ ULN n (%)	$\geq 3x$ ULN - $< 5x$ ULN n (%)	$\geq 5x$ ULN - $< 10x$ ULN n (%)	$\geq 10x$ ULN - $< 20x$ ULN n (%)	$\geq 20x$ ULN
ALT	83	38 (45,8)	30 (36,1)	12 (14,5)	3 (3,6)	0	0
AST	83	41 (49,4)	36 (43,4)	2 (2,4)	4 (4,8)	0	0
ULN: Oberer Normalwert (<i>Upper limit of normal</i>); ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase, n: Anzahl der Patienten; FAS: Full Analysis Set							

Knapp die Hälfte aller Patienten zeigten normale Leberwerte hinsichtlich ALT und AST (45,8 % bzw. 49,3 %). Bei 12 Patienten (14,5 %) wurden hingegen ALT-Werte höher als 3x ULN und bei drei Patienten (3,6 %) höher 5x ULN gemessen. Kein Patient zeigte zu irgendeinem Zeitpunkt der Studie ALT oder AST-Werte über 10x ULN.

4.3.2.3.3.3.4 MACE-Ereignisse – LOWER

Es trat ein MACE (Major Cardiovascular Event)-Ereignis auf (1,2 %; 95 % KI [0,0; 6,5]), dies war ein Todesfall auf Grund eines kardiovaskulären Ereignisses (*cardiocascular death*).

4.3.2.3.3.3.5 Gesamtrate, schwerwiegende und unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten – Medikamenteninteraktionsstudien

Tabelle 4-69: Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus weitere Untersuchungen

Studie	Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE (%)					
	Arm 1 (n = 16) ¹			Arm 2 (n = 16) ²		
	Zeitraum 1	Zeitraum 2		Zeitraum 1	Zeitraum 2	
	Lomitapid	Cyp3A-Inhibitor ³	Lomitapid + Cyp3A-I. ³	Lomitapid	Cyp3A-Inhibitor ³	Lomitapid + Cyp3A-I. ³
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse (UEs)						
AEGR-733-024	2 (12,5)	2 (12,5)	9 (56,3)	2 (12,5)	1 (6,3)	6 (18,8)
AEGR-733-029	3 (18,8)	5 (31,3)	4 (25,0)	3 (18,8)	3 (18,8)	2 (12,5)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)						
AEGR-733-024	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AEGR-733-029	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten						
AEGR-733-024	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AEGR-733-029	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
n: Anzahl der Patienten; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes UE; Cyp: Cytochrom P450						
¹⁾ Bei Arm 1 handelt es sich um die gleichzeitige Einnahme von Lomitapid und dem Cyp3A-Inhibitor.						
²⁾ Bei Arm 2 handelt es sich um die um 12 h zeitversetzte Einnahme von Lomitapid und dem Cyp3A-Inhibitor.						
³⁾ Bei Studie AEGR-733-024 handelt es sich bei dem verwendeten Cyp3A-Inhibitor um Atorvastatin; bei Studie AEGR-733-029 wurde der Einfluss von Ethinylestradiol/Norgestimat untersucht.						

Alle UEs wurden als mild eingestuft und es traten keine schwerwiegenden UEs auf. In Studie AEGR-733-024 traten bei mehr Personen UEs auf, wenn Atorvastatin und Lomitapid gemeinsam eingenommen wurden (56 %) im Vergleich zur separaten Einnahme (12,5 %) und zur zeitlich getrennten gleichzeitigen Einnahme (19 %). In Studie AEGR-733-029 hingegen zeigte sich eine teilweise sogar höhere Rate an Personen mit UEs bei der alleinigen Einnahme von EE/Norgestimat (31 %) im Vergleich zur gemeinsamen Einnahme mit Lomitapid (25 %). Auch hier war die zeitlich getrennte Einnahme beider Medikamente am vorteilhaftesten (Rate an Patienten mit UEs von 12,5 %).

4.3.2.3.3.3.6 Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT, die bei mehr als 10 % der Patientenpopulation auftraten – Medikamenteninteraktionsstudien

Tabelle 4-70: Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT, die bei mehr als 10 % der Patientenpopulation auftraten Tabelle – weitere Untersuchungen

Studie	Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE (%)					
	Arm 1 (n = 16) ¹			Arm 2 (n = 16) ²		
	Zeitraum 1	Zeitraum 2		Zeitraum 1	Zeitraum 2	
	Lomitapid	Cyp3A-Inhibitor ³	Lomitapid + Cyp3A-I. ³	Lomitapid	Cyp3A-Inhibitor ³	Lomitapid + Cyp3A-I. ³
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (<i>Gastrointestinal Disorders</i>)						
alle						
AEGR-733-024	1 (6,3)	2 (12,5)	8 (50,0)	2 (12,5)	0 (0,0)	2 (12,5)
AEGR-733-029	1 (6,3)	4 (25,0)	2 (12,5)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,3)
Übelkeit (<i>Nausea</i>)						
AEGR-733-024	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (18,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (12,5)
AEGR-733-029	0 (0,0)	3 (18,8)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)
Erbrechen (<i>Vomiting</i>)						
AEGR-733-024	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AEGR-733-029	0 (0,0)	3 (18,8)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)
Bauchschmerzen (<i>Abdominal Pain</i>)						
AEGR-733-024	0 (0,0)	1 (6,3)	3 (18,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)
AEGR-733-029	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
SOC Erkrankungen des Nervensystems (alle) (<i>Nervous System Disorders</i>)						
AEGR-733-024	1 (6,3)	1 (6,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AEGR-733-029	1 (6,3)	2 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (12,5)	2 (12,5)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (alle) (<i>Metabolism and Nutrition Disorders</i>)						
AEGR-733-024	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (18,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AEGR-733-029	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (alle) (<i>Injury, Poisoning and Procedural Complications</i>)						
AEGR-733-024	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AEGR-733-029	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	2 (12,5)
n: Anzahl der Patienten; UE: Unerwünschtes Ereignis, Cyp: Cytochrom P450						
¹⁾ Bei Arm 1 handelt es sich um die gleichzeitige Einnahme von Lomitapid und dem Cyp3A-Inhibitor.						
²⁾ Bei Arm 2 handelt es sich um die um 12 h zeitversetzte Einnahme von Lomitapid und dem Cyp3A-Inhibitor.						
³⁾ Bei Studie AEGR-733-024 handelt es sich bei dem verwendeten Cyp3A-Inhibitor um Atorvastatin; bei Studie AEGR-733-029 wurde der Einfluss von Ethinylestradiol/Norgestimat untersucht.						

Alle unerwünschten Ereignisse wurden als mild eingestuft. Auf Grund der Ergebnisse aus AEGR-733-005/UP1002 und AEGR-733-012 wurden die gastrointestinalen (GI) UEs hier

gesondert dargestellt. Die GI UEs spiegeln das Ergebnis der Gesamtrate an UEs wieder: Die Rate an Personen mit GI UEs war bei der gleichzeitigen Einnahme von Lomitapid und Atorvastatin am größten (AEGR-733-024, 50 %). Eine zeitliche getrennte Einnahme führte zu einer geringeren Rate an GI UEs von nur noch 12,5 %. In Studie AEGR-733-029 traten die GI UEs hingegen schon bei der alleinigen Einnahme von EE/Norgestimat auf (25 % bzw. 6 % in Arm 1 und Arm 2) und verschlimmerten sich nicht bei gleichzeitiger oder zeitlich versetzter Einnahme von Lomitapid. Im Vergleich zur Studie AEGR-733-005/UP1002 traten keine unerwarteten UEs auf.

Die Ergebnisse der Studie LOWER können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden. So liegen mehrheitlich Patienten kaukasischer Herkunft vor und in Deutschland ist von einer vergleichbaren konventionellen lipidsenkenden Therapie (Diät, mLLT und ggf. Apherese) auszugehen. Die Auftitrierung und Dosisstärken in der Studie stimmen mit denen der deutschen Zulassung überein. Es liegen keine Gründe vor, anzunehmen, dass die Ergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Die Ergebnisse der Medikamenteninteraktionsstudien sind ebenfalls generell auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Kombination aus Atorvastatin und Lomitapid sowie EE/Norgestimat und Lomitapid ist auch in Deutschland üblich. Allerdings waren die Studienteilnehmer gesunde Probanden. Dennoch ist von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse auf HoFH-Patienten auszugehen.

4.3.2.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

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

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

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

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

Es werden lediglich die Subgruppenanalysen der Studie AEGR-733-005 dargestellt, da für die anderen Studien keine Subgruppen im Studienprotokoll vordefiniert waren. Außerdem ist die Darstellung von Subgruppen bei den geringen Patientenzahlen nur im Ausnahmefall sinnvoll (s. Abschnitt 4.2.5.5). Eine metaanalytische Zusammenfassung ist also nicht möglich.

Diese Subgruppenanalysen der Studie AEGR-733-005 sind im Studienprotokoll ebenfalls *nicht* vordefiniert, wurden aber im Studienbericht aufgeführt und werden daher hier dargestellt. Die Subgruppe „Patienten mit/ohne LDL-Apherese“ sowie die vorliegenden Interaktions-p-Werte aus dem *Mixed-Model Repeated Measures*-Modell wurden post-hoc für dieses Dossier berechnet. Die Subgruppenanalysen wurden für den primären Endpunkt „LDL-C-Änderung“ berechnet.

Folgende Subgruppen werden im Dossier dargestellt:

- maximal tolerierte Lomitapid-Dosis
- Behandlung mit (LDL-)Apherese (ja/nein)
- Anpassung der Lomitapid-Dosis nach Woche 26 (Reduktion/keine Reduktion)
- Änderungen in der begleitenden lipidsenkenden Medikation nach Woche 26 (Änderung/keine Änderung)

Es wurden keine Subgruppen hinsichtlich demographischer Charakteristika der Studienpopulation dargestellt, da dies auf Grund der geringen Patientenzahl von 29 nicht sinnvoll ist. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 30 Jahren, keiner der Studienteilnehmer war zu Studieneintritt älter als 55 Jahre. Daher ist eine Subgruppenanalyse nach klassischen Altersgrenzen nicht möglich. Die Patienten waren außerdem überwiegend kaukasischer Herkunft (86 %), zwei waren Asiaten, einer war Afroamerikaner und ein Patient wurde als „andere Rasse“ dokumentiert. Die Studie wurde mit 29 Teilnehmern in vier Ländern und insgesamt elf Zentren durchgeführt. Sieben Patienten wurden in den USA behandelt, elf Patienten in Südafrika, fünf Patienten in Kanada und sechs Patienten in Italien. Auf Grund dieser geringen Patientenzahl pro Land und entsprechend auch pro Zentrum, sind Subgruppenanalysen nach Ländern oder Zentren nicht sinnvoll.

Krankheitsschwere und Stadium sind für die Indikation HoFH nicht sinnvoll einzuteilen. 27 (93 %) der 29 Patienten berichteten das Vorkommen von kardiovaskulärer Krankheit in ihrer Krankheitsgeschichte. Zehn Patienten (34 %) hatten beispielsweise bereits vor

Studieneintritt einen koronaren Arterienbypass. Auf Grund der geringen Patientenzahl und der Häufigkeit von kardiovaskulärer Krankheit ist eine Subgruppenanalyse auch hier nicht sinnvoll.

4.3.2.3.3.4.1 Behandlung mit (LDL-)Apherese (ja/nein)

Lomitapid ist begleitend zu lipidsenkender Therapie zugelassen. Dies beinhaltet sowohl medikamentöse Optionen als auch (LDL-)Apherese. In der Studie AEGR-733-005 wurden 18 der 29 Patienten (62 %) mit Apherese (einschließlich Plasmapherese, s. Patientencharakteristika in Tabelle 4-29) behandelt. Um die Wirksamkeit von Lomitapid sowohl mit als auch ohne begleitende (LDL-)Apherese darzustellen, wurden post-hoc zwei Subgruppenanalysen hinsichtlich der LDL-C-Reduktion von Baseline zu Woche 26 durchgeführt:

Für die Subgruppe mit und ohne LDL-Apherese (ohne Berücksichtigung von Plasmapherese) wurde der Vergleich zwischen Run-in-Phase und bis Ende der Wirksamkeitsphase (Woche 26) dargestellt (Tabelle 4-71). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen in der Effizienz der LDL-C-Senkung wurde hingegen bis Ende der Sicherheitsphase (Woche 78) und bis Ende der Extensionsstudie AEGR-733-012 untersucht (Tabelle 4-72). Das verwendete Modell für die Subgruppenanalyse für Patienten mit und ohne LDL-Apherese beinhaltet die Behandlung mit Apherese (ja/nein), die Baseline-Lipidwerte und die Studienwoche (kategorisch) als feste Parameter und eine Interaktion zwischen Apherese und Studienwoche (*Mixed-Model Repeated Measures*-Modell).

Für die Subgruppen Patienten mit und ohne Apherese (einschl. Plasmapherese) wurde das gleiche Modell verwendet; es wurde dabei aber nur die Wirksamkeitsphase betrachtet ohne einen Vergleich zur Run-in-Phase zu ziehen (Tabelle 4-73).

Tabelle 4-71: Ergebnisse für LDL-C-Änderung aus Subgruppenanalyse – Patienten mit oder ohne LDL-Apherese-Behandlung (Plasmapherese ausgenommen)

Studie	Zeitpunkt	LDL-C (mg/dL)	LDL-C-Änderung (mg/dL)	Absolute Behandlungsdifferenz	LDL-C-Änderung (%)	Prozentuale Behandlungsdifferenz
AEGR-733-005/UP1002		MW (SD) [95 % KI]	MW (SD) [95 % KI]	MW (SD) [95 % KI] p-Wert ³	MW (SD) [95 % KI] p-Wert ³	MW (SD) [95 % KI] p-Wert ³
Patienten, die mit LDL-Apherese behandelt wurden (ITT/LOCF)						
AEGR-733-005/UP1002						
Run-in-Phase	Screen ¹ (n = 10)	404,9 (176,27) [278,81; 530,99]	-72,0 (101,95) [-144,90; 0,96]	-	-13,1 (20,21) [-27,53; 1,39] p=0,0712	-
	Baseline ² (n = 10)	332,9 (114,12) [251,30; 414,57]				

Studie AEGR- 733-005/ UP1002	Zeit- punkt	LDL-C (mg/dL) MW (SD) [95 % KI]	LDL-C- Änderung (mg/dL) MW (SD) [95 % KI]	Absolute Behand- lungs- differenz MW (SD) [95 % KI] p-Wert ³	LDL-C- Änderung (%) MW (SD) [95 % KI] p-Wert ³	Prozentuale Behand- lungs- differenz MW (SD) [95 % KI] p-Wert ³
Wirk- sam- keits- phase	Baseline ² (n = 10)	332,9 (114,12) [251,30; 414,57]	-144,5 (121,88)	-72,5 (177,84) [-199,71; 54,74] p=0,2296	-41,9 (31,35) [-64,34; -19,48] p=0,0022	-28,8 (46,72) [-62,27; 4,58] p=0,0827
	Woche 26 (n = 10)	188,5 (118,34) [103,83; 273,13]	[-231,64; -57,26]			
Patienten, die nicht mit LDL-Apherese behandelt wurden (ITT/LOCF)						
AEGR-733-005/UP1002						
Run-in- Phase	Screen ¹ (n = 11)	426,6 (129,13) [339,88; 513,39]	-71,5 (32,65) [-93,40; -49,54]	-	-17,9 (8,25) [-23,42; -12,34] p<0,0001	-
	Baseline ² (n = 11)	355,2 (125,30) [270,99; 439,34]				
Wirk- sam- keits- phase	Baseline ² (n = 11)	355,2 (125,30) [270,99; 439,34]	-181,9 (120,83)	-110,4 (116,30) [-188,55; -32,29] p=0,0104	-48,9 (24,20) [-65,17; -32,66] p=0,0001	-31,0 (25,19) [-47,95; -14,11] p=0,0022
	Woche 26 (n = 11)	173,3 (92,56) [111,10; 235,46]	[-263,06; -100,72]			
ITT: <i>Intention-To-Treat</i> ; LOCF: <i>Last-Observation-Carried-Forward</i> ; n: Anzahl der Patienten; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; s.o.: siehe oben ¹⁾ Als Screen ist der LDL-C-Wert der Kontrolluntersuchung 1 (Woche -12 bis -6) definiert. Die LDL-C-Werte beruhen auf berechneten Werten. ²⁾ Als Baseline ist der Mittelwert des LDL-C-Wertes von Kontrolluntersuchung 2 und 3 (Woche -2 und 0) definiert, um einen möglichst verlässlichen Baseline-Wert zu erhalten. ³⁾ Der p-Wert wurde mittels gepaarten t-Tests ermittelt.						

Tabelle 4-72: Ergebnisse zur Interaktion der Behandlung mit LDL-Apherese (Plasmapherese ausgenommen) hinsichtlich des Endpunkts LDL-C-Änderung von Baseline (MMRM-Analyse)

Studie	Zeitpunkt	Patienten mit LDL-Apherese (n=10) LSM (SE)	Patienten ohne LDL-Apherese (n=11) LSM (SE)	Geschätzter Unterschied zwischen den Subgruppen LSM-Differenz (SE) p-Wert ¹
AEGR-733-005/ UP1002	bis Woche 78	-34,00 (6,32)	-37,58 (6,03)	3,58 (8,74) 0,6827
AEGR-733-005/ UP1002 und AEGR-733-012	bis Ende der Studie	-51,49 (8,44)	-53,10 (6,69)	1,61 (10,77) 0,8810

Berechnung mittels *Mixed-Model Repeated Measures* (MMRM)-Analyse (LDL-Apherese-Status, Woche der Lipiduntersuchung und deren Interaktion als Kovariate); diese Analyse ist nur für die Studienzeiträume von Baseline bis Woche 78 und bis Ende der Studie verfügbar.

LSM: Least Square Mean; n: Anzahl der Patienten; LDL: Low-Density-Lipoprotein; SE: Standardfehler

¹⁾ Der p-Wert untersucht den Unterschied zwischen den Gruppen im MMRM-Modell und basiert auf einem t-Test.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für LDL-C-Änderung aus Subgruppenanalyse – Patienten mit oder ohne Apherese-Behandlung (einschl. Plasmapherese)

Studie	ITT (LOCF)	LDL-C (mg/dL) MW (SD) [95 % KI]	LDL-C- Änderung (mg/dL) MW (SD) [95 % KI] p-Wert ²	LDL-C- Änderung (%) MW (SD) [95 % KI] p-Wert ²	LDL-C- Änderung (%) LSM ³ (SE)	Geschätzter Unterschied zwischen den Subgruppen ³ LSM- Differenz (SE) p-Wert ³
AEGR-733-005/UP1002						
Mit Apherese-Behandlung						7,10 (11,70) 0,5448
Wirksam- keitsphase	Baseline ¹ (n = 18)	325,4 (108,11) [271,6; 379,1]	-125,7 (129,60) [-190,1; -61,2] p<0,001	-34,6 (34,39) [-51,7; -17,5] p<0,001	-47,99 (7,51)	
	Woche 26 (n = 18)	199,7 (112,20) [143,9; 255,5]				
Ohne Apherese-Behandlung						
Wirksam- keitsphase	Baseline ¹ (n = 11)	354,6 (125,07) [270,6; 438,6]	-181,6 (120,62) [-262,6; -100,6] p<0,001	-48,9 (24,20) [-65,2; -32,7] p<0,001	-55,09 (8,94)	
	Woche 26 (n = 11)	173,0 (92,40) [110,9; 235,1]				

n: Anzahl der Patienten; ITT: *Intention to treat*; LOCF: *Last Observation Carried Forward*; MW: Mittelwert; KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; LSM: *Least square mean* (Ergebnisse der *Mixed Model Repeated Measures*-Analyse; Berücksichtigung von Apherese-Behandlung ja/nein, Baseline-Lipidwert und Studienwoche (kategorisch) als fixe Parameter und einer Studienwoche-nach-Apherese-Interaktion)

¹⁾ Als Baseline der Wirksamkeitsphase ist der Mittelwert des LDL-C von Kontrolluntersuchung 2 und 3 definiert.

²⁾ Der p-Wert basiert auf einem gepaarten t-Test.

³⁾ Berechnung mittels *Mixed Model Repeated Measures*-Analyse. Der p-Wert basiert auf einem t-Test.

Die dargestellten Ergebnisse zur Untersuchung der Unterschiede zwischen den Subgruppen mit und ohne LDL-Apherese-Behandlung bzw. mit und ohne Apherese-Behandlung hinsichtlich der prozentualen Änderung des LDL-C-Werts entstammen MMRM-Modellen, welche die Behandlungswoche, die jeweilige Subgruppe und deren Interaktion als Kovariate einschließen. Die Unterschiede in der LDL-C-Änderung zwischen den Gruppen waren jeweils nicht signifikant bezüglich der Behandlung mit (LDL-)Apherese ($p=0,6827$ für LDL-Apherese bis Woche 78; $p=0,8810$ für LDL-Apherese bis Ende der Studie und $p=0,5448$ für Apherese bis Woche 26). Die Behandlung mit (LDL-)Apherese beeinflusst die Wirksamkeit von Lomitapid in der LDL-C-Senkung nicht bzw. es liegt keine Effektmodifikation vor (Tabelle 4-72 und Tabelle 4-73).

Die LDL-C-Reduktion bei Patienten mit und ohne Apherese über den Zeitverlauf Wirksamkeitsphase der Studie AEGR-733-005/UP1002 ist ergänzend in Abbildung 4-14 dargestellt.

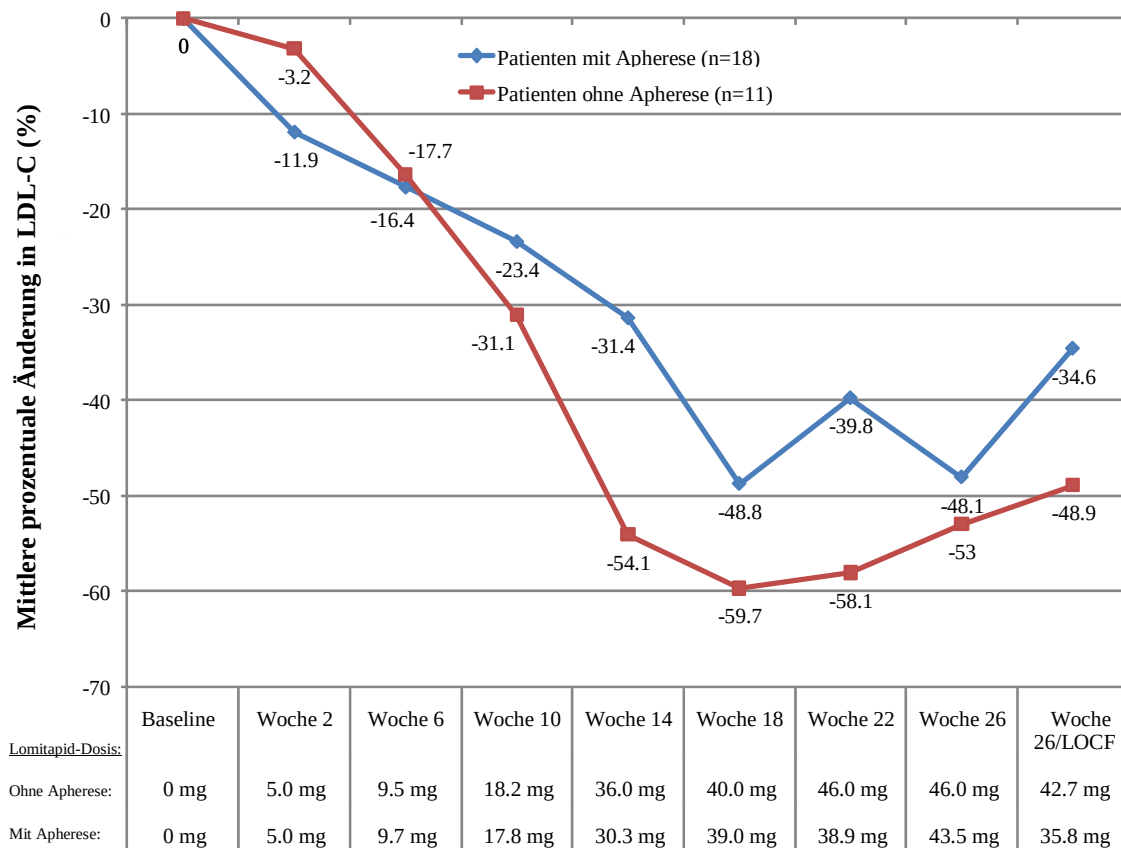


Abbildung 4-14: Prozentuale Änderung in LDL-C aus Subgruppenanalyse mit und ohne Apherese-Behandlung während der Wirksamkeitsphase (ITT)

Wie oben bereits beschrieben, ist aus der Subgruppenanalyse für den Endpunkt LDL-C-Änderung in der Studie AEGR-733-005/UP1002 kein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der Behandlung mit Apherese ableitbar (Apherese, Woche 26: $p=0,5448$; LDL-Apherese Woche 78: $p=0,6827$). Die Wirksamkeit von Lomitapid in der Senkung des LDL-C-Werts ist somit unabhängig von einer Apherese-Behandlung und es können die Ergebnisse der Gesamtpopulation betrachtet werden.

4.3.2.3.4.2 Änderungen in der begleitenden lipidsenkenden Begleittherapie nach Woche 26 (Änderung/keine Änderung)

Insgesamt 17 (74 %) der 23 Patienten, die die Sicherheitsphase von Studie AEGR-733-005 begonnen, erfüllten die Kriterien zur Änderung der lipidsenkenden Begleittherapie im Vergleich zur Wirksamkeitsphase. Die Subgruppen „Patienten, die die lipidsenkende Begleittherapie änderten“ versus „Patienten, die ihre lipidsenkende Begleittherapie nicht änderten“ sind im Folgenden für den Endpunkt LDL-C-Änderung dargestellt.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für LDL-C-Änderung aus Subgruppenanalyse – Patienten mit oder ohne Änderung der lipidsenkenden Begleittherapie

Studie	ITT	LDL-C (mg/dL)	LDL-C-Änderung (mg/dL)	LDL-C-Änderung (%)
AEGR-733-005/ UP1002		MW [95 % KI]	MW [95 % KI] p-Wert ¹	MW [95 % KI] p-Wert ¹
Änderung der lipidsenkenden Begleittherapie				
Baseline	Baseline (n = 14)	323,4 [259,8; 387,0]	-	-
Sicherheitsphase	Woche 36 (n = 14)	169,1 [108,4; 229,8]	-154,4 [-212,8; -95,9] <0,001	-47,4 [-64,3; -31,2] <0,001
	Woche 46 (n = 14)	185,1 [121,5; 248,7]	-138,4 [-194,6; -82,1] <0,001	-43,7 [-58,5; -28,9] <0,001
	Woche 56 (n = 14)	168,0 [114,9; 221,1]	-155,4 [-203,3; -107,6] <0,001	-49,1 [-63,2; -35,1] <0,001
	Woche 66 (n = 14)	162,2 [105,8; 218,6]	-161,2 [-205,7; -116,7] <0,001	-52,0 [-64,2; -39,7;] <0,001
	Woche 78 (n = 14)	197,0 [122,4; 271,6]	-126,4 [-199,8; -53,1] 0,003	-38,8 [-56,3; -21,3] <0,001
Keine Änderung der lipidsenkenden Begleittherapie²				
Baseline	Baseline (n = 9)	396,3 [306,1; 486,5]	-	-
Sicherheitsphase	Woche 36 (n = 9)	254,3 [141,4; 367,3]	-141,9 [-238,5; -45,4] 0,010	-35,3 [-58,7; -11,9] 0,008
	Woche 46 (n = 9)	249,1 [123,4; 374,8]	-147,2 [-262,3; -32,1] 0,018	-36,3 [-63,7; -9,0] 0,016
	Woche 56 (n = 9)	246,1 [128,3; 363,9]	-150,2 [-269,9; -30,5] 0,020	-35,9 [-64,4; -7,5] 0,019
	Woche 66 (n = 9)	245,7 [131,9; 359,5]	-150,6 [-276,0; -25,3] 0,AEGR-733-024	-35,2 [-63,0; -7,3] 0,019

Studie	ITT	LDL-C (mg/dL)	LDL-C-Änderung (mg/dL)	LDL-C-Änderung (%)
AEGR-733-005/ UP1002		MW [95 % KI]	MW [95 % KI] p-Wert ¹	MW [95 % KI] p-Wert ¹
	Woche 78 (n = 9)	230,7 [121,3; 340,1]	-165,6 [-297,5; -33,8] 0,020	-37,7 [-66,1; -9,3] 0,016
n: Anzahl der Patienten; ITT: <i>Intention to treat</i> ; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; MW: Mittelwert; KI: Konfidenzintervall; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin ¹⁾ Der p-Wert basiert auf einem gepaarten t-Test. ²⁾ Patienten, für die keine Angaben vorlagen (n=6), wurden nicht mit in die Analyse einbezogen.				

Tabelle 4-75: Ergebnisse zur Interaktion der Änderung der Begleittherapie hinsichtlich des Endpunkts LDL-C-Änderung von Baseline (MMRM-Analyse)

Studie (ITT)	Zeitpunkt	Patienten mit Änderung der lipidsenkenden Begleittherapie (n=14) LSM (SE)	Patienten ohne Änderung der lipidsenkenden Begleittherapie (n=9) LSM (SE)	Geschätzter Unter- schied zwischen den Subgruppen LSM-Differenz (SE) p-Wert ¹
AEGR-733- 005/UP1002	bis Woche 78	-34,00 (5,45)	-41,25 (6,80)	7,25 (8,71) 0,4065
Berechnung mittels <i>Mixed Model Repeated Measures</i> (MMRM)-Analyse; diese Analyse ist nur für den Studienzeitraum bis Woche 78 verfügbar. LSM: Least Square Mean; n: Anzahl der Patienten; LDL: Low-Density-Lipoprotein; SE: Standardfehler ¹⁾ Der p-Wert untersucht den Unterschied zwischen den Gruppen im MMRM-Modell und basiert auf einem t-Test.				

Die Reduktion des LDL-C-Werts von Baseline bis Woche 78 (Ende der Sicherheitsphase) der 14 Patienten mit geänderter Begleittherapie (39 %) unterschied sich nicht maßgeblich von der erzielten Reduktion der neun Patienten, die ihre Begleittherapie stabil beibehielten (38 %) (p=0,4065, Tabelle 4-75) und in beiden Fällen war die LDL-C-Reduktion von Baseline zu Woche 78 klinisch relevant und signifikant (Tabelle 4-74).

Insgesamt veränderten 14 Patienten ihre lipidsenkende Begleittherapie. 11 Patienten veränderten das Intervall zwischen Apherese-Behandlungen für mehr als zwei Behandlungen um sieben oder mehr Tage, ausgehend von ihrem Intervall in der Wirksamkeitsphase (s. Abschnitt 4.3.2.3.3.2). Sechs Patienten reduzierten die Dosis ihrer lipidsenkenden Begleitmedikation oder setzten ein Medikament komplett ab. Zwei Patienten nahmen zusätzlich Ezetimib zu ihrer Begleittherapie der Wirksamkeitsphase während der Sicherheitsphase.

Die dargestellten Ergebnisse zur Untersuchung der Unterschiede zwischen den Subgruppen hinsichtlich der prozentualen Änderung des LDL-C von Baseline entstammen einem MMRM-Modell, welches die Behandlungswoche, die Änderung des mLLT-Status und deren Interaktion als Kovariate einschließt (Tabelle 4-75). Die Unterschiede in der LDL-C-

Änderung waren nicht signifikant ($p=0,4065$) bezüglich der Änderung des mLLT-Status, sodass die Änderung der lipidsenkenden Begleittherapie die Wirksamkeit von Lomitapid nicht beeinflusst.

4.3.2.3.3.4.3 Dosis-Wirksamkeits-Zusammenhang von Lomitapid

Im Folgenden werden die Subgruppen „Maximal tolerierte Lomitapid-Dosis in der Wirksamkeitsphase“ und „Anpassung der Lomitapid-Dosis in der Sicherheitsphase“ für den Endpunkt „LDL-C-Änderung“ und „Unerwünschte Ereignisse“ dargestellt. Diese Analysen zeigen weniger klassische Effektmodifikatoren auf, sondern wurden durchgeführt um einen eventuellen Dosis-Wirk-Zusammenhang von Lomitapid aufzeigen. Auf Grund der sehr geringen Patientenzahl pro Gruppe kann das MMRM-Modell, welches zur Identifikation von potentiellen Effektmodifikatoren in der Studie AEGR-733-005/UP1002 verwendet wurde, hier nicht angewandt werden, um mögliche Interaktion zu untersuchen.

Maximal tolerierte Lomitapid-Dosis in der Wirksamkeitsphase

Die Patienten der Studie AEGR-733-005/UP1002 haben laut Studiendesign die Lomitapid-Dosis nach einem definierten Schema (alle 2 bzw. alle 4 Wochen, s. Abschnitt 4.3.2.3.2.1) je nach Toleranz von 5 mg über 10 mg, 20 mg und 40 mg auf 60 mg erhöht. Unter definierten Sicherheitskriterien durfte die Dosis in Ausnahmefällen auch auf 80 mg erhöht werden.

Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Lomitapid je individueller Maximaldosis zu vergleichen, wurden Subgruppenanalysen für Woche 26 (Ende der Wirksamkeitsphase) für die Endpunkte LDL-C-Änderung (Tabelle 4-76) und Unerwünschte Ereignisse (Tabelle 4-77) durchgeführt.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für LDL-C-Änderung aus Subgruppenanalyse – Maximal tolerierte Dosis bis Woche 26

Zeitpunkte der Studie AEGR-733-005/ UP1002 (ITT/LOCF)	Lomitapid-Dosierung (Anzahl der Patienten mit der jeweiligen Maximaldosis) ¹	LDL-C (mg/dL) MW [95 % KI]	LDL-C-Änderung (mg/dL) MW [95 % KI] p-Wert ²	LDL-C-Änderung (%) MW [95 % KI] p-Wert ²
Baseline (n = 29)	5mg (n = 3)	356,8 [226,4; 487,3]	-	-
	10mg (n = 2)	205,8 [-477,2; 888,7]	-	-
	20mg (n = 6)	371,1 [237,2; 505,0]	-	-
	40mg (n = 7)	309,5 [197,5; 421,5]	-	-
	60mg (n = 10)	340,6 [260,5; 420,7]	-	-

Zeitpunkte der Studie AEGR-733-005/ UP1002 (ITT/LOCF)	Lomitapid-Dosierung (Anzahl der Patienten mit der jeweiligen Maximaldosis) ¹	LDL-C (mg/dL) MW [95 % KI]	LDL-C-Änderung (mg/dL) MW [95 % KI] p-Wert ²	LDL-C-Änderung (%) MW [95 % KI] p-Wert ²
	80mg (n = 1)	476,0 [.; .]	-	-
Woche 26 (n = 29)	5mg (n = 3)	297,0 [-39,2; 633,2]	-59,8 [-334,7; 215,1] 0,448	-17,6 [-93,1; 57,8] 0,420
	10mg (n = 2)	204,0 [-240,7; 648,7]	-1,8 [-240; 236,5] 0,941	1,6 [-119,6; 122,9] 0,891
	20mg (n = 6)	238,3 [139,2; 337,5]	-132,8 [-256,9; -8,6] 0,040	-33,1 [-56,9; -9,3] 0,016
	40mg (n = 7)	151,4 [59,4; 243,4]	-158,1 [-269,0; -47,1] 0,013	-48,3 [-77,0; -19,6] 0,006
	60mg (n = 10)	137,2 [82,5; 191,9]	-203,4 [-302,3; -104,5] 0,001	-54,6 [-77,2; -31,9] <0,001
	80mg (n = 1)	336,0 [.; .]	-140,0 [.; .] n.v.	-29,4 [.; .] n.v.
n: Anzahl der Patienten; ITT: <i>Intention to treat</i> ; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; MW: Mittelwert; KI: Konfidenzintervall; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin ¹⁾ Der Wert bezieht sich auf die Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe der Maximaldosis. Lediglich der Woche 26 Zeitpunkt beinhaltet den ITT (LOCF)-Wert, die anderen Zeitpunkte beziehen sich auf die reelle Patientenzahl zu dem Messzeitpunkt. ²⁾ Der p-Wert basiert auf einem t-Test.				

Es gibt Hinweise auf einen Dosis-Wirk-Zusammenhang. So war die LDL-C-Reduktion mit 203 mg/dL bzw. 55 % bei einer Dosis von 60 mg am höchsten. Doch auch schon eine Dosis von 20 mg zeigte eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verringerung des LDL-C-Wertes bis Woche 26 (-133 mg bzw. -33 %, p=0,04 bzw. 0,016). Nur ein Patient erhielt die absolute Maximaldosis von 80 mg Lomitapid. Dessen LDL-C-Ausgangswert war mit 476 mg/dL extrem hoch und es konnte immerhin eine Reduktion um 140 mg/dL (30 %) bis Woche 26 erreicht werden.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung auftraten aus Subgruppenanalyse – Maximal tolerierte Dosis bis Woche 26

Studie AEGR- 733-005/ UP1002	Lomitapid- Dosierung (Anzahl der Patienten mit der jeweiligen Maximal- dosis) ¹	Gesamtrate UEs n (%)	Schwer- wiegende UEs n (%)	UEs, die zum Abbruch der Studien- medikation n (%)	UEs, die zur Dosis- reduktion oder Unter- brechung führten n (%)	Aufgetretene Todesfälle n (%)
Wirk- samkeits- phase (n = 29)	5mg (n = 29)	18 (62,1)	1 (3,4)	1 (3,4)	4 (13,8)	0 (0,0)
	10 mg (n = 27)	20 (74,1)	0 (0,0)	2 (7,4)	4 (14,8)	0 (0,0)
	20mg (n = 26)	19 (73,1)	1 (3,8)	0 (0,0)	7 (26,9)	0 (0,0)
	40mg (n = 21)	18 (85,7)	1 (4,8)	1 (4,8)	9 (42,9)	0 (0,0)
	60mg (n = 13)	11 (84,6)	1 (7,7)	0 (0,0)	6 (46,2)	0 (0,0)
	80mg (n = 2)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
n: Anzahl der Patienten; UEs: Unerwünschte Ereignisse ¹⁾ Der Wert bezieht sich auf die Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe der Maximaldosis zum Zeitpunkt des Auftretens des UEs. Das Auftreten eines Ereignisses wird nur einmal pro Gruppe gewertet. Patienten werden mehrfach gezählt, sofern die UEs bei mehreren Dosisgruppen auftraten.						

Das Auftreten der Gesamtrate der UEs zeigte eine Tendenz für einen Zusammenhang mit der Dosis. So stieg die Rate von 73 % bei 20 mg Lomitapid auf 86 % bei 40 mg Lomitapid an. Es wurde aber keine weitere Erhöhung der UE-Rate bei 60 mg (85 %) beobachtet. Bei schwerwiegenden oder Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, war allerdings kein Zusammenhang mit der Dosis abzuleiten. Lediglich UEs, die zur Dosisreduktion oder -Unterbrechung führten, traten bei 40 und 60 mg Lomitapid-Dosis (43 bzw. 46 %) häufiger auf als bei einer Dosis von 20 mg (27 %).

Anpassung der Lomitapid-Dosis in der Sicherheitsphase (Reduktion/keine Reduktion)

Die Subgruppe „Patienten, die nach Woche 26 (Sicherheitsphase) die Lomitapid-Dosis reduziert haben“ besteht aus Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt der Sicherheitsphase die Lomitapid-Dosis reduziert oder unterbrochen haben. Eine Dosisreduktion wurde nur bei Unverträglichkeit und somit bei einem Auftreten unerwünschter Ereignisse vorgenommen, sofern ein Anstieg der Lebertransaminasen ALT/AST mehr als 5x über dem oberen normalen Grenzwert (> 5x ULN) lag. Eine Dosisunterbrechung wurde hingegen angeordnet, sobald ALT/AST $\geq$ 10x ULN aufwies. Somit ist eine Darstellung der unerwünschten Ereignisse dieser Subgruppen nicht sinnvoll; alle dargestellten Patienten mit Dosisreduktion wiesen mind. ein unerwünschtes Ereignis auf.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für LDL-C-Änderung aus Subgruppenanalyse – Patienten mit oder ohne Reduktion der Lomitapid-Dosis nach Woche 26

Studie AEGR-733-005/ UP1002	Anzahl der Patienten (ITT)	LDL-C (mg/dL) MW [95 % KI]	LDL-C-Änderung (mg/dL) MW [95 % KI] p-Wert ¹	LDL-C-Änderung (%) MW [95 % KI] p-Wert ¹
Reduktion der Lomitapid-Dosis				
Baseline	Baseline (n = 8)	433,5 [352,6; 514,4]	-	-
Sicherheitsphase	Woche 36 (n = 8)	296,1 [174,2; 418,1]	-137,4 [-260,0; -14,8] 0,033	-29,5 [-60,3; 1,4] 0,059
	Woche 46 (n = 8)	267,6 [145,2; 390,1]	-165,9 [-276,4; -55,3] 0,009	-38,6 [-63,7; -13,5] 0,008
	Woche 56 (n = 8)	276,1 [162,5; 389,8]	-157,4 [-299,1; -15,6] 0,034	-32,3 [-64,2; -0,4] 0,048
	Woche 66 (n = 8)	251,5 [142,8; 360,2]	-182,0 [-309,1; -54,9] 0,012	-40,6 [-67,4; -13,8] 0,009
	Woche 78 (n = 8)	276,3 [119,6; 432,9]	-157,3 [-343,0; 28,5] 0,085	-32,9 [-73,1; 7,3] 0,095
Keine Reduktion der Lomitapid-Dosis				
Baseline	Baseline (n = 15)	308,4 [251,2; 365,7]	-	-
Sicherheitsphase	Woche 36 (n = 15)	152,5 [105,8; 199,2]	-156,0 [-204,6; -107,3] <0,001	-50,0 [-62,6; -37,5] <0,001
	Woche 46 (n = 15)	179,5 [112,7; 246,2]	-129,0 [-190,6; -67,3] <0,001	-42,0 [-58,6; -25,4] <0,001
	Woche 56 (n = 15)	157,2 [104,2; 210,2]	-151,2 [-193,6; -108,8] <0,001	-50,2 [-63,2; -37,2] <0,001
	Woche 66 (n = 15)	164,7 [101,9; 227,4]	-143,8 [-195,3; -92,3] <0,001	-48,0 [-63,1; -32,9] <0,001

Studie AEGR-733-005/ UP1002	Anzahl der Patienten (ITT)	LDL-C (mg/dL) MW [95 % KI]	LDL-C-Änderung (mg/dL) MW [95 % KI] p-Wert ¹	LDL-C-Änderung (%) MW [95 % KI] p-Wert ¹
	Woche 78 (n = 15)	174,9 [131,5; 218,3]	-133,5 [-181,5; -85,5] <0,001	-41,3 [-53,0; -29,6] <0,001
n: Anzahl der Patienten; MW: Mittelwert, KI: Konfidenzintervall; ITT: <i>Intention-To-Treat</i> ; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein				
¹ Der p-Wert basiert auf einem gepaarten t-Test.				

Die Reduktion des LDL-C von Baseline zu Woche 78 (Ende der Sicherheitsphase) war für die Patientengruppe größer, die ihre maximale Lomitapid-Dosis nicht reduzierten (134 mg/dL bzw. 41 %), im Vergleich zu denjenigen, die eine Dosisreduktion vornahmen (157 mg/dL bzw. 33 %). Allerdings war der mittlere LDL-C-Wert der Patienten, die die Lomitapid-Dosis nicht reduzierten, schon zu Baseline niedriger (308,4 mg/dL) als bei der anderen Patientengruppe (433,5 mg/dL).

Fazit zum Dosis-Wirksamkeits-Zusammenhang

Diese Ergebnisse bestätigen den Hinweis auf einen Dosis-Wirksamkeits-Zusammenhang der LDL-C-Änderung mittels Lomitapid-Behandlung, der bereits in Abschnitt 4.3.2.3.3.1 beschrieben wurde. Außerdem wird deutlich gezeigt, dass das Auftreten unerwünschter Ereignisse mittels Dosisanpassung handhabbar ist. So zeigt sich zwar in der Gesamtrate eine Tendenz zu einer erhöhten Rate an UEs mit Dosiserhöhung, aber es treten nicht mehr schwerwiegende UEs in den Gruppen mit hoher Lomitapid-Dosis auf. Hieraus lässt sich schließen, dass die individuelle Einstellung der Lomitapid-Dosis zu einer maximalen Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit führt.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-15: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es wurden ausschließlich Subgruppenanalysen für die Baseline-kontrollierte Studie AEGR-733-005 durchgeführt. Daher sind Meta-Analysen nicht möglich.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte aus weiteren Untersuchungen zusammengefasst. Adjustierte indirekte Vergleiche wurden nicht durchgeführt und nicht randomisierte parallel-kontrollierte Studien lagen nicht vor. Es werden die Endpunkte Morbidität und Sicherheit dargestellt; Mortalität und Lebensqualität wurden in den zu Verfügung stehenden Studien nicht als Endpunkte erhoben.

Morbidität

Die Ergebnisse der durchgeführten Vorher-Nachher-Vergleiche der Baseline-kontrollierten Studie AEGR-733-005 haben eine **dramatische, klinisch relevante Reduktion des LDL-C-Werts** bei der Behandlung mit Lomitapid in Kombination mit maximal lipidsenkender Therapie (mLLT und ggf. Apherese) im Vergleich zur Behandlung mit mLLT (und ggf. Apherese) gezeigt.

Vorher-Nachher-Vergleiche: LDL-C-Änderung

Die dosisabhängige Wirksamkeit von Lomitapid führte von **Baseline bis Woche 26** zu einer Senkung des LDL-C-Wertes um 39,6 % (ITT-Population; 95 % KI [-51,77; -27,41]; $p < 0,0001$) bzw. 50,2 % (Completers-Population; 95 % KI [-61,7; -38,8], $p < 0,001$). Die Reduktion des LDL-C-Wertes im Vergleich zur Baseline war außerdem, trotz der Möglichkeit der Reduktion der lipidsenkenden Begleittherapie ab Woche 26, zu jedem Zeitpunkt bis zu Woche 126 der **Extensionsstudie** AEGR-733-012 statistisch signifikant mit einem Niveau von $p < 0,001$ % (Woche 78 Completers: LDL-C -38,4 %; 95 % KI [-52,32; -24,4]; Woche 126, Completers: LDL-C -45,5 %, 95 % KI [-61,6; -29,4]). Zwischen der Behandlung in Run-in- und der Wirksamkeitsphase lag außerdem eine **Behandlungsdifferenz** von 30,5 % (95 % KI [-51,39; -9,70], $p = 0,0056$) zugunsten von Lomitapid vor.

Betrachtet man nur die **Subgruppe „Patienten, die während der Studie mit LDL-Apherese behandelt wurden“**, zeigte sich von **Baseline zu Woche 26** eine LDL-C-Änderung um -41,9 % (ITT; 95 % KI [-64,34; -19,48]; $p = 0,0022$), wobei kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch LDL-Apherese-Behandlung vorliegt. Hierbei ist zu beachten, dass der mittlere LDL-C-Wert der 10 Patienten, die mit Apherese behandelt wurden, zu Baseline bei 332,9 mg/dL lag, wohingegen der Wert der 11 Patienten, die keine Apherese erhielten, 355,2 mg/dL betrug. Dieser geringe Unterschied zwischen den Baseline-Werten der Gruppen verdeutlicht, dass HoFH-Patienten, die bereits einschließlich der LDL-Apherese (in einer

individuellen Frequenz von meist alle sieben bis 14 Tage), maximal lipidsenkend behandelt wurden, empfohlene LDL-C-Zielwerte von 100 mg/dL nicht annähernd erreichen.

Die **Responder-Analyse** der Gesamtpopulation hat hingegen gezeigt, dass 22 (75,9 %) der 29 Patienten während der 26-wöchigen Wirksamkeitsphase von AEGR-733-005/UP1002 unter Lomitapid-Behandlung mindestens eine LDL-C-Wert-Reduktion von 25 % erreichten. Im Gegensatz dazu wurden entsprechende LDL-C-Werte bei sieben Patienten (24,1 %) in der Run-in-Phase (ohne Lomitapid-Behandlung) erreicht (OR 8,5; 95 % KI [1,96; 36,79]; $p=0,0006$). Den international anerkannten Zielwert von 100 mg/dL erreichten unter Lomitapid-Behandlung 15 Patienten (51,7 %) innerhalb der Wirksamkeitsphase, wohingegen diesen kein einziger Patient in der Run-in-Phase aufwies ($p=0,0001$).

In der Gesamtschau kann aus den Vorher-Nachher-Vergleichen der Studien AEGR-733-005/UP1002 und AEGR-733-012 somit ein **statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Lomitapid** (begleitend zu mLLT und ggf. LDL-Apherese) abgeleitet werden.

Historischer Vergleich: Endpunkt LDL-C-Änderung

Im Vergleich der 26-wöchigen Behandlung mit Lomitapid (begleitend zu mLLT und ggf. LDL-Apherese) in der Wirksamkeitsphase der Studie AEGR-733-005/UP1002 mit den historischen Kontrollen der zweckmäßigen Vergleichstherapie LDL-Apherese (ggf. begleitend zu mLLT) zeigt sich eine klinische Äquivalenz zwischen den beiden Therapien. Denn mit regelmäßiger LDL-Apherese zeigen die identifizierten Studien (Di Minno et al., Gordon et al. (1992), Koga et al.) über einen längeren Zeitraum, ebenso wie Lomitapid, eine mittlere LDL-C-Reduktion von ungefähr 43,3 %.

Allerdings muss dabei berücksichtigt werden, dass die Patienten der Studie AEGR-733-005/UP1002 zum Teil bereits mit Apherese behandelt wurden (10 Patienten, 34 %) und dennoch stark erhöhte LDL-C-Werte zeigten. Lomitapid führte also ergänzend zur Behandlung mit LDL-Apherese zu einer **dramatischen Reduktion des LDL-C-Werts** (ITT: LDL-C -39,6 %; 95 % KI [-51,77; -27,41]; $p<0,0001$ bzw. Subgruppe Patienten mit LDL-Apherese ($n=10$): -41,9; 95 % KI [-64,34; -19,48]; $p=0,0022$), wenn konventionelle Therapien bereits ausgeschöpft sind. Es ist daher nicht der direkte Vergleich der Lipidsenkung von LDL-Apherese mit der Lipidsenkung von Lomitapid korrekt, sondern es muss die additive Wirkung von Lomitapid betrachtet werden, welche hochsignifikant ist.

Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse der historischen Kontrollen die **Plausibilität des Effektes der LDL-Apherese** in der Studie AEGR-733-005/UP1002 auf. So wurde bei den Patienten der lipidsenkende Effekt der LDL-Apherese (LDL-C-Wert vor der ersten LDL-Apherese, post-hoc bei 8 von 10 Patienten bestimmt) bis zum Beginn der Studie ermittelt. Dieser betrug -41,6 % und ist somit vergleichbar mit der Wirksamkeit der LDL-Apherese in den historischen Kontrollen (im Mittel ungefähr eine LDL-C-Reduktion von 43,3 %). Lomitapid bewirkte hingegen eine additive Senkung des LDL-C-Werts um weitere 48,8 % ($n=8$) bis Ende der Wirksamkeitsphase.

Weitere Studien: LDL-C-Änderung

Darüber hinaus bestätigen die Ergebnisse des Registers LOWER die Wirksamkeit von Lomitapid im Anwendungsgebiet HoFH. So erreichten je nach Zeitpunkt der Messung 31,6 % (6 von 19 Patienten, Monat 18) bis 48 % der Patienten (12 von 25 Patienten, Monat 12) eine 50-prozentige LDL-C-Reduktion sowie 36,8 % (7 von 19 Patienten, Monat 18) bis 75 % (3 von 4 Patienten, Monat 24) den empfohlenen LDL-C-Wert von unter 100 mg/dL.

Vorher-Nachher-Vergleich: Reduktion der Apherese-Frequenz

Apherese stellt eine invasive Behandlungsmethode dar, die für die Patienten aufwendig und belastend ist. Daher ist eine Reduktion der Apherese-Frequenz bei gleicher LDL-C-Reduktion äußerst patientenrelevant (s. Ausführungen in Abschnitt 4.2.5). Insgesamt sechs der 10 Patienten (60 %), die während der Studie AEGR-733-005 mit LDL-Apherese behandelt wurden, haben in der Sicherheitsphase ihr jeweiliges Apherese-Intervall um mehr als 7 Tage erhöht. So reduzierten dabei drei Patienten ihre Frequenz und drei Patienten verzichteten sogar vollständig auf die Apherese-Behandlung. Die mittlere LDL-C-Wert-Reduktion mittels Lomitapid-Behandlung blieb trotzdem, über alle Patienten betrachtet, im Mittel stabil.

Sicherheit

Die Nebenwirkungen wurden lediglich deskriptiv berichtet und keine Vergleiche durchgeführt.

Vorher-Nachher-Vergleiche: Unerwünschte Ereignisse

Es traten in der Wirksamkeitsphase von AEGR-733-005/UP1002 bei 27 Patienten (93,1 %) und in AEGR-733-012 bei 17 Patienten (89,5 %) unerwünschte Ereignisse auf. Die unter Behandlung mit Lomitapid aufgetretenen unerwünschten Ereignisse wurden dabei mehrheitlich als mild eingestuft. Lomitapid führt auf Grund seines Wirkmechanismus insbesondere zu gastrointestinalen und Leber-assoziierten Nebenwirkungen.

Alle **schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse** der Studie AEGR-733-005/UP1002 traten in der Wirksamkeitsphase auf und wurden als nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft (3 Patienten; 10,3 %). Diese beinhalteten einen Patienten mit akutem koronarem Syndrom und Infektion der unteren Atemwege, eine Patientin mit Menorrhagie (mit Krankenhausaufenthalt wenn dann indizierter Hysterektomie) und einen Patienten mit Arteriosklerose. Insgesamt 4 Patienten (13,8 %) brachen die Studie während der Wirksamkeitsphase vorzeitig ab. Keiner der 23 Patienten, die in die Sicherheitsphase eintraten, berichtete ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis oder brach die Studie vorzeitig ab. Während der Extensionsstudie erfuhren hingegen sieben Patienten (36,8 %) insgesamt 17 SUEs. Bei drei dieser Patienten wurden die SUEs als mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft (Blutgerinnungsstörung (INR) und subdurales Hämatom; Dehydrierung, Diarrhöe und Rhabdomyolyse sowie Hepatotoxizität). Alle Patienten, die in die Extensionsstudie übergingen, beendeten diese Studie auch planmäßig bis auf einen Todesfall, der als nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft wurde.

Dies verdeutlicht den temporären Charakter der Nebenwirkungen während der Lomitapid-Therapie. So war die Häufigkeit aller **gastrointestinalen Nebenwirkungen** in der Sicherheitsphase von AEGR-733-005/UP1002 geringer (73,9 %) als in der Wirksamkeitsphase (93,1 %), obwohl die Patienten ab Woche 26 ihre individuelle maximale Lomitapid-Dosis erhielten. Sowohl die gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse als auch die **Erhöhungen des Leberfettgehalts** waren nach vorübergehender Dosis-Reduktion und einer fettarmen Diät rückläufig. Der prozentuale Anteil an Leberfett stieg bei der Mehrheit der Patienten nicht über 10 % und sank innerhalb von vier bis sechs Wochen nach Dosis-Reduktion wieder ab. Diese klinischen Daten deuten darauf hin, dass die Akkumulation des hepatischen Fetts nach Beenden der Lomitapid-Behandlung reversibel ist, aber histologische Langzeitfolgen einer Steatosis hepatis, insbesondere nach längerer Anwendung von Lomitapid, sind unbekannt. Der Anstieg von **Leber-Aminotransferasen** war nach Dosis-Reduktion ebenfalls reversibel und generell asymptomatisch.

Von den Ergebnissen der **Gastrointestinalen Symptom-Bewertungs-Skala (GSRS)** lässt sich ableiten, dass die gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse als gar nicht (Wert 0) bis gering (Wert 1) belastend von den Patienten eingeschätzt wurden. So gab es bis Woche 26 und Woche 78 von Baseline eine maximale Verschlechterung der Werte um lediglich 0,4 Punkte. Diese trat bei der Dimension Diarrhö-Syndrom bis Woche 26 (Wert 0,4; SD 1,53) und beim Verdauungsstörungen-Syndrom bis Woche 26 (Wert 0,4; SD 0,97) und Woche 78 (Wert 0,4; SD 1,05) auf. Die Veränderungen der anderen Dimensionen (Obstipations-, Abdominalschmerz- und Reflux-Syndrom) waren geringer. Der maximale absolute Wert, der mittels der GSRS-Befragung überhaupt ermittelt wurde, lag bei 1,0 (SD 1,06) in der Dimension Verdauungsstörungen-Syndrom an Woche 78.

Die Ergebnisse der Extensionsstudie AEGR-733-012 bestätigen das Profil der Nebenwirkungen von Lomitapid.

Historischer Vergleich: Unerwünschte Ereignisse

Die **historischen Kontrollen zur LDL-Apherese** haben nur wenige unerwünschte Ereignisse berichtet und vorwiegend Hypotonie und Schwindel. Der Vergleich mit der Anwendung mit Lomitapid ist generell schwierig, da Lomitapid auch in Kombination mit LDL-Apherese angewandt wird und die Beobachtungszeiträume der verschiedenen Studien nicht einheitlich waren.

Weitere Studien: Unerwünschte Ereignisse

Die **weiteren Studien**, die beiden Phase 1-Studien **AEGR-733-024, AEGR-733-029 und das Register LOWER** bestätigen die Ergebnisse von AEGR-733-005/UP1002 bezüglich der unerwünschten Ereignisse. Es traten ebenfalls mehrheitlich gastrointestinale Nebenwirkungen auf, die nicht über die Zeit akkumulierten. Die unerwünschten Ereignisse wurden überwiegend als mild bis moderat eingeschätzt. Keiner der Patienten der Phase 1-Studien berichtete schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und kein Patient dieser beider Studien brach die jeweilige Studie wegen unerwünschter Ereignisse vorzeitig ab. Während LOWER trat ein Todesfall auf, der auf ein kardiovaskuläres Ereignis zurückzuführen war.

In der **Gesamtschau der Daten zur Sicherheit** ist ein Vergleich zur Run-in-Phase oder LDL-Apherese (historische Kontrollen) nur sehr eingeschränkt möglich, da der Endpunkt generell als verzerrt angesehen werden muss und die Beobachtungszeiträume stark voneinander abwichen. Zusammenfassend kann man sagen, dass kaum schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei der Behandlung mit Lomitapid beobachtet wurden und sich die Ereignisrate der unerwünschten Ereignisse über die Zeit verringerte.

Subgruppenanalysen

Der Behandlungseffekt von Lomitapid konnte über alle analysierten Subgruppen hinweg beobachtet werden. Besonders hervorzuheben ist, dass die Wirkung von Lomitapid unabhängig von einer erfolgten (LDL-) **Apherese-Behandlung** ist. Die Senkung des LDL-C-Wertes war bei den Patienten, die Apherese einschließlich Plasmapherese erhielten an Woche 26 (n=18; -34,6 %; 95 % KI [-51,7; -17,5]; p<0,001), nicht signifikant unterschiedlich von der Patientengruppe, die keine Apherese erhielt (n=11; -48,9 %; 95 % KI [-65,2; -32,7]; p<0,001) (Differenz: LSM 7,10; p=0,5448). Ähnliche Werte lagen bei den Subgruppen mit und ohne LDL-Apherese (ohne Plasmapherese) bis Woche 78 vor (mit LDL-Apherese n=10, LSM -34,0 vs. ohne LDL-Apherese n=11, LSM -53,1; LSM-Differenz 3,58, p=0,6827).

Ebenso gab es quantitativ betrachtet keinen Unterschied in der LDL-C-Reduktion zwischen den Patienten, die ihre **Begleitmedikation** während der Sicherheitsphase veränderten (-126,4 mg/dL bzw. -38,8 %) im Vergleich zu denen, welche ihre Begleitmedikation konstant beibehielten (-165,6 mg/dL bzw. -37,7 %) (Differenz: LSM 7,25; p=0,4065). Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass nur diejenigen Patienten ihre Begleitmedikation anpassen durften, die bereits niedrige LDL-C-Werte erreichten.

Die Analyse der LDL-C-Änderung je maximal tolerierte Lomitapid-Dosis hat Hinweise für einen **Dosis-Wirksamkeits-Zusammenhang** aufgezeigt. Allerdings liegt auch bei einer Maximaldosis von 5 mg (n = 1) eine dramatische LDL-Reduktion von 184 mg/dL (51 %) an Woche 26 (Ende der Wirksamkeitsphase) vor. Entsprechend hat auch die Auswertung der LDL-C-Reduktion bei den Patienten mit Reduktion der Lomitapid-Dosis während der Sicherheitsphase (157 mg/dL bzw. 33 % an Woche 78) versus der Patienten, die ihre Lomitapid-Dosis nicht gesenkt haben (134 mg/dL bzw. 43 % an Woche 78), keinen maßgeblichen Unterschied zwischen den Gruppen ergeben.

Die Betrachtung der Patienten mit **Lomitapid-Dosis-Reduktion** hat deutlich gezeigt, dass das Auftreten unerwünschter Ereignisse mittels Dosisanpassung handhabbar ist. So zeigt sich zwar in der Gesamtrate eine Tendenz zu einer erhöhten Rate an UEs mit Dosiserhöhung, aber es treten nicht mehr schwerwiegende UEs in den Gruppen mit hoher Lomitapid-Dosis auf. Hieraus lässt sich schließen, dass die individuelle Einstellung der Lomitapid-Dosis zu einer maximalen Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit führt.

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.

Im vorliegenden Dossier wurden ausschließlich Unterlagen eingereicht, die nicht der Evidenzstufe Ib (RCT) der Klassifizierung von Unterlagen nach dem 5. Kapitel der Verfahrensordnung (§ 11, Abs. 3) entsprechen; die Begründung hierfür liegt vorwiegend in der Seltenheit der Erkrankung HoFH und ist in Abschnitt 4.5.2 detailliert dargelegt. So handelt es sich bei der Indikation HoFH um eine sehr seltene Erkrankung und das zu bewertende Arzneimittel Lomitapid wurde unter „exceptional circumstances“ von der EMA zugelassen. Damit kann nachweislich keine wesentlich bessere Evidenz als die der Zulassungsstudie vorliegen und auch keine weitere Evidenz generiert werden. Die vorhandenen Studien sind die Phase 3-Studie AEGR-733-005/UP1002 und deren Extensionsstudie AEGR-733-012.

Dargestellte Vergleiche im Dossier

Die vorliegende einarmige, Baseline-kontrollierte Studie AEGR-733-005/ UP1002 und deren Extensionsstudie AEGR-733-012 sind der Kategorie „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“ (Evidenzgrad IV) zuzuordnen. Die Ergebnisse dieser Studien werden für die frühe Nutzenbewertung von Lomitapid zum einen in Form von Vorher-Nachher-Vergleichen und zum anderen als historischer Vergleich (nur für AEGR-733-005/UP1002) vorgelegt (Abbildung 4-16). Die Evidenzstufe solcher Vergleiche sind am ehesten vergleichbar mit der von retrospektiv vergleichenden Studien (Evidenzstufe III, 5. Kapitel der Verfahrensordnung, §5, Abs. 6).

Wie in Abbildung 4-16 dargestellt, werden im Rahmen des Dossiers drei verschiedene Ansätze zur Auswertung der Studie AEGR-733-005/UP1002 als Vorher-Nachher-Vergleiche sowie als ein historischer Vergleich herangezogen. Diese Vergleiche werden zunächst im Folgenden beschrieben.

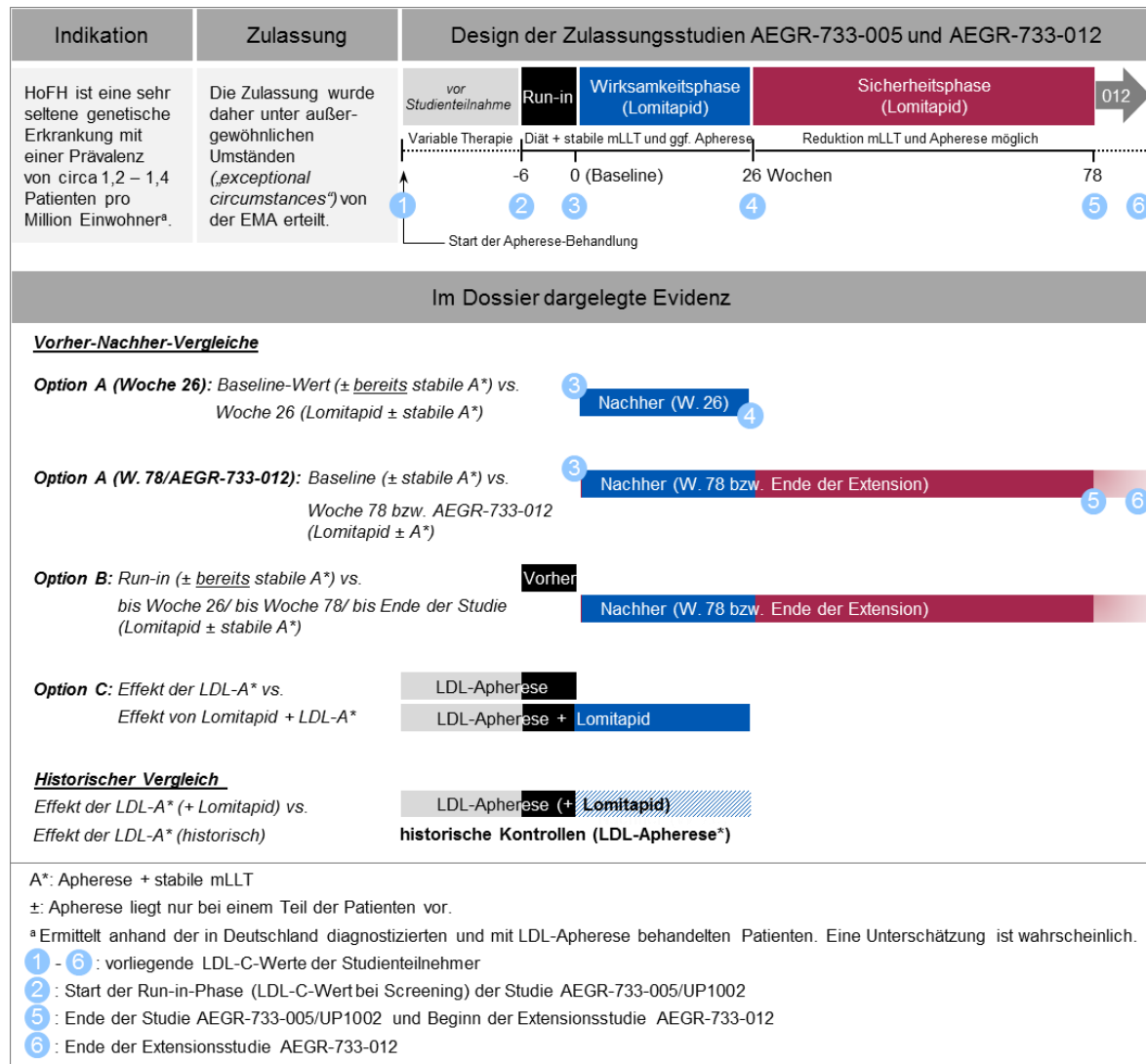


Abbildung 4-16: Vorliegende Evidenz für das zu bewertende Arzneimittel im Anwendungsgebiet HoFH.

Vorher-Nachher-Vergleich: Option A

Das Design der Studie AEGR-733-005/UP1002 (und deren Extension AEGR-733-012) lässt drei Optionen eines Vorher-Nachher-Vergleichs zu (Abbildung 4-16), die im Dossier dargestellt werden. So wurde zum einen der LDL-C-Wert zu Baseline (③) mit dem LDL-C-Wert am Ende der Wirksamkeitsphase von AEGR-733-005/UP1002 (④) verglichen. Hierbei ergibt sich eine LDL-C-Reduktion, welche eindeutig auf die Behandlung mit Lomitapid zurückzuführen ist, da die Begleittherapie (Diät, mLLT und ggf. Apherese) seit Studienbeginn stabil gehalten wurde (②).

Entsprechend wurde nach gleichem Vorgehen der Baseline-Wert (③) jeweils mit dem LDL-C-Wert am Ende der Sicherheitsphase (⑤) und dem am Ende der Extensionsstudie AEGR-733-012 (⑥) verglichen. Erneut ist die LDL-C-Reduktion auf die Behandlung von Lomitapid

zurückzuführen, da die Begleittherapie während ab Woche 26 nur ggf. reduziert wurde, nicht aber erhöht. Somit kann der Einfluss einer gesteigerten Begleittherapie ausgeschlossen werden.

Vorher-Nachher-Vergleich: Option B

Weiterhin kann die LDL-C-Reduktion der Run-in-Phase (Abbildung 4-16, ②→③ „Vorher“) unter stabiler Therapie (Diät, mLLT und ggf. Apherese) mit der LDL-C-Reduktion der Wirksamkeitsphase (③→④) bzw. bis zu Woche 78 (③→⑤) sowie bis Ende der Studie (③→⑥) verglichen werden.

Hierbei ist zu beachten, dass die Begleittherapie aus Diät, mLLT und ggf. Apherese schon vor Beginn der Studie vorlag. Die bereits vorhandene individuelle medikamentöse Therapie und das Apherese-Intervall wurden während beim Einschluss in die Studie lediglich leicht optimiert und ab Beginn der Run-in-Phase (②) bis zum Ende der Wirksamkeitsphase (③) stabil beibehalten und anschließend nur unter bestimmten Voraussetzung reduziert. Die sehr strenge, fettarme Diät lag vor Beginn der Studie in dieser Form noch nicht vor. Also wird während der Run-in-Phase der lipidsenkende Effekt der Diät und der Stabilisierung der mLLT und ggf. Apherese gemessen.

Anschließend (ab ③) wird Lomitapid als add-on-Therapie hinzugefügt. Letztlich wird also mit Option B der Effekt von „Lomitapid mit Begleittherapie“ versus „nur Begleittherapie“ ermittelt. Um die zweckmäßige Vergleichstherapie korrekt abzubilden, wurde diese Auswertung sowohl mit der Gesamtpopulation als auch mit der Subgruppe „Patienten, die mit LDL-Apherese behandelt wurden“ durchgeführt.

Vorher-Nachher-Vergleich: Option C

Zusätzlich zu der a priori geplanten Auswertung der Studie AEGR-733-005/UP1002 wurden post-hoc die Ursprungs-LDL-C-Werte von acht der zehn Patienten ermittelt, welche mit LDL-Apherese behandelt wurden (Abbildung 4-16, ①). Diese Werte bilden deren LDL-C-Werte vor Beginn der LDL-Apherese ab (ungeachtet der möglicherweise bereits vorliegenden mLLT).

Somit wird mit diesem Vergleich der LDL-C-Reduktion von Prä-Apherese (①) bis Baseline (③; LDL-Apherese, ggf. mit mLLT) mit der LDL-C-Senkung von Baseline (③) bis Woche 26 (④; Ende der Wirksamkeitsphase) der Effekt der LDL-Apherese versus der Effekt von Lomitapid ergänzend zu LDL-Apherese abgebildet. Hieraus ergibt sich mittels einer weiteren Auswertungsstrategie erneut der additive Effekt von Lomitapid, der schon bei Option A ermittelt wurde.

Historischer Vergleich

Eine weitere Möglichkeit der Auswertung der Studie AEGR-733-005/UP1002 ist in Form eines historischen Vergleichs. Hiermit kann der Effekt von Lomitapid im Vergleich zum Effekt der LDL-Apherese nicht korrekt abgebildet werden, da Lomitapid als add-on-Therapie zusätzlich zu LDL-Apherese eine dramatische Reduktion des LDL-C-Werts bewirkt und daher nicht direkt neben den Effekt der LDL-Apherese gestellt werden kann. Die LDL-C-

Reduktion durch Lomitapid-Behandlung muss hingegen additiv zum Effekt der LDL-Apherese betrachtet werden.

Daher werden die Ergebnisse der historischen Kontrollen zur Unterstützung der Vorher-Nachher-Vergleiche herangezogen. So wird mittels der historischen Kontrollen die mittlere Wirksamkeit der LDL-Apherese-Behandlung bestimmt und diese mit der Wirksamkeit der Studie AEGR-733-005/UP1002 verglichen (①→③). Anhand dieses Vergleichs kann sichergestellt werden, dass die Ergebnisse des Vorher-Nachher-Vergleichs (Option B) trotz der post-hoc ermittelten Prä-Apherese-LDL-C-Werte plausibel sind.

Aussagekraft der Nachweise basierend auf Vorher-Nachher-Vergleichen

Die Studie AEGR-733-005/UP1002 ist, wie oben beschrieben, eine Baseline-kontrollierte Studie mit einer 6-wöchigen Run-in-Phase, in der die Patienten stabil maximal lipidsenkend (diätisch, medikamentös und ggf. LDL-Apherese) behandelt wurden. Daran schloss sich die Interventionsphase und die Extensionsstudie AEGR-733-012 an, in der die Patienten ergänzend mit Lomitapid behandelt wurden (Abbildung 4-16).

Zur Beurteilung der Aussagekraft der Vorher-Nachher-Vergleiche müssen insbesondere folgende Faktoren berücksichtigt werden:

- Art der Erkrankung und übliche Behandlung
- Qualität der Studie
- Verzerrungspotenzial auf Ebene der betrachteten Endpunkte
- Ausmaß der Effekte

Art der Erkrankung und übliche Behandlung

HoFH ist eine genetisch vererbte Erkrankung, die sich durch regelhaft extrem erhöhte LDL-C-Werte charakterisiert. Eine spontane Reduktion der LDL-C-Werte ohne Behandlung ist nicht bekannt. Die übliche Behandlung setzt sich je nach individueller Verträglichkeit aus einer fettarmen Diät, lipidsenkenden Medikamenten und Apherese zusammen (s. Modul 2). Letztere ist insbesondere in Deutschland flächendeckend verfügbar. Diese sogenannte konventionelle lipidsenkende Therapie ist allerdings in der Regel nicht ausreichend, um die LDL-C-Werte auf Normalniveau zu senken oder den Zielwert von 100 mg/dL LDL-C zu erreichen. Um diesen Umstand zu verdeutlichen, beinhaltet das Design der Studie AEGR-733-005/UP1002 eine 6-wöchige Run-in-Phase ohne Lomitapid-Behandlung aber mit stabiler konventioneller Therapie. Trotz der maximalen lipidsenkenden Therapie haben die Patienten während der Run-in-Phase im Mittel einen LDL-C-Baseline-Wert von 336,45 mg/dL (SD 113,5), der also deutlich über Normalniveau liegt.

Qualität der Studie

Da es sich sowohl bei AEGR-733-005/UP1002 als auch bei deren Extension AEGR-733-012 um einarmige Studien handelt, kann ein hohes Verzerrungspotential nicht ausgeschlossen

werden. Allerdings kann die Qualität der Studien trotz dessen beurteilt werden. So fand ein konsekutiver Patienteneinschluss statt und es lag ein a priori definiertes Studienziel vor. Außerdem wurde die Studie entsprechend ihres Designs als Baseline-kontrollierte Studie adäquat ausgewertet. Vorzeitig ausgeschiedene Patienten wurden mittels LOCF ersetzt und die ITT-Population für den primären Endpunkt ausgewertet. Darüber hinaus gab es ein durchgängiges Behandlungsschema mit festgelegten Besuchszeitpunkten. Diese Merkmale lassen in der Gesamtschau auf eine hohe Studienqualität schließen.

Verzerrungspotential auf Ebene der betrachteten Endpunkte

Verzerrungsminimierende Methoden wie Verblindung und Randomisierung sind bei den vorliegenden Studien weder nötig noch möglich, da eine einarmige, Baseline-kontrollierte Studie und deren Extension vorliegen. Daher kann das Verzerrungspotential nur erschwert beurteilt werden. Dennoch liegt mit dem primären Endpunkt LDL-C-Änderung ein objektiv erhobener Endpunkt vor, dessen Erhebung und Auswertung weder von dem Patienten noch von dem behandelnden Arzt direkt beeinflusst werden können. Die Lipidwerte wurden außerdem von einem zentralen Labor verlässlich bestimmt. Aus diesen Gründen ist für diesen Endpunkt ein geringes Verzerrungspotential anzunehmen. Der LDL-C-Wert ist in der Indikation HoFH, wie bereits in Abschnitt 4.2.5 ausführlich erläutert, als äußerst patientenrelevant anzusehen; insbesondere, da auf diesem Wert Diagnose, Behandlung und Prognose der Erkrankung basieren.

Der Endpunkt Reduktion der Apherese-Frequenz wurde, wie in Abschnitt 4.2.5.2 dargelegt, ebenfalls objektiv erhoben und in der Erhebung und Auswertung nicht durch den Patienten oder behandelnden Arzt direkt beeinflussbar.

Unerwünschte Ereignisse werden hingegen von den Patienten berichtet und beinhalten generell ein hohes Verzerrungspotential. Dennoch sind die gastrointestinalen Nebenwirkungen klar auf den Wirkmechanismus von Lomitapid zurückzuführen und die Leber-assoziierten unerwünschten Ereignisse werden objektiv erhoben. Allerdings liegen unterschiedlich lange Beobachtungszeiträume vor, was eine hohe Verzerrung bewirkt. So besteht die Run-in-Phase aus lediglich 6 Wochen, wohingegen die Wirksamkeitsphase aus 26 Wochen und die sich daran anschließende Sicherheitsphase der Studie AEGR-733-005/UP1002 aus 52 Wochen besteht. Die Extensionsstudie AEGR-733-AEGR-733-012 hat ihren letzten Untersuchungszeitpunkt an Woche 216. In einem längeren Beobachtungszeitraum ist die Wahrscheinlichkeit höher, dass eine höhere Rate an unerwünschten Ereignissen, wie beispielsweise Infektionen auftreten. Die Ereignisse können somit nur qualitativ betrachtet werden und nicht quantitativ.

Ausmaß der Effekte

Da im Rahmen des Vorher-Nachher-Vergleichs dieselben Patienten ohne und mit Intervention miteinander verglichen werden, hängt die Aussagekraft stark von dem Ausmaß des Effektes ab. Bei einem kleinen Effekt ist auch die Aussagekraft gering. Bei großen Effekten hingegen kann der Einfluss des Zufalls auf den Effekt vernachlässigt werden, sofern der Krankheitsverlauf bekannt und verlässlich ist. Dies ist bei HoFH der Fall, denn wie oben

bereits beschrieben, ist eine spontane Reduktion der LDL-C-Werte auf Grund der genetischen Ursache der Erkrankung sehr unwahrscheinlich und für das Auftreten eines derartigen Falls gibt es keinerlei Evidenz.

In der Studie AEGR-733-005/UP1002 wurden von Baseline bis Woche 26 mit Lomitapid-Behandlung LDL-C-Reduktionen von -40 % (ITT) bis -50 % (Completers) ermittelt. Diese sehr großen Effekte mit einem Signifikanzniveau $<0,001$ sind eindeutig als dramatisch einzustufen, zumal die Patienten zuvor für mindestens sechs Wochen bereits maximal diätisch und medikamentös und teilweise mit Apherese behandelt wurden. Bei Vorliegen solcher dramatischen Effekte kann ein Vergleich mit den gleichen Patienten zu einem früheren Zeitpunkt ausreichend Sicherheit bieten [68].

Die unerwünschten Ereignisse wurden in der Studie AEGR-733-005/UP1002 lediglich deskriptiv berichtet. Obwohl bei nahezu allen Patienten Nebenwirkungen auftraten, waren diese am Ende der Studie weniger häufig als zu Beginn der Intervention und es traten in der Sicherheitsphase keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf. In der Extensionsstudie wiesen drei Patienten schwerwiegende Nebenwirkungen auf, die als mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden. Die häufigsten Nebenwirkungen waren gastrointestinaler Art. Allerdings schätzen die Patienten die gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse als gar nicht bis wenig belastend ein, wie mittels GSRS-Befragung aufgezeigt wurde. Die Erhöhungen des Leberfetts und der Leberenzyme waren vorübergehend und ohne Symptome. Daher führen die unerwünschten Ereignisse in Anbetracht des dramatischen Effekts der LDL-C-Senkung zu keiner ausschlaggebenden Verringerung der Aussagekraft der Studie.

Fazit zur Aussagekraft des Vorher-Nachher-Vergleichs

Die Qualität der Studie wird trotz des fehlenden Kontrollarms als hoch eingeschätzt, obwohl bei einer einarmigen Studie generell von einer geringeren Ergebnissicherheit als beim Goldstandard RCT auszugehen ist. Vor dem Hintergrund der Seltenheit und der schlechten Evidenzlage der Indikation HoFH stellen die dargestellte Zulassungsstudie AEGR-733-005/UP1002 und deren Extension AEGR-733-012 eine für die frühe Nutzenbewertung verwertbare Evidenz für den Wirkstoff Lomitapid dar. Daher wird, unterstützt durch die gezeigten dramatischen Effekte über einen langen Zeitraum mit sehr kleinen p-Werten ($<0,001$), der Vorher-Nachher-Vergleich bezüglich der Aussagekraft mindestens als Hinweis eingestuft.

Aussagekraft der Nachweise basierend auf dem historischen Vergleich

Zur Beurteilung der Aussagekraft des historischen (nicht adjustierten indirekten) Vergleichs (s. Abbildung 4-16) müssen insbesondere folgende Faktoren berücksichtigt werden:

- Art der Erkrankung und übliche Behandlung
- Vergleichbarkeit der in den Studien untersuchten Patienten
- Vergleichbarkeit der in den Studien untersuchten Therapieregime

- Qualität der eingeschlossenen Studien
- Verzerrungspotenzial auf Ebene der betrachteten Endpunkte
- Ausmaß der Effekte
- Konsistenz der Ergebnisse zwischen den eingeschlossenen Studien

Art der Erkrankung und übliche Behandlung

Die Erkrankung HoFH wurde oben bereits dargestellt. Bezüglich des Vergleichs der Studie AEGR-733-005/UP1002 mit historischen Kontrollen der LDL-Apherese-Behandlung ist hervorzuheben, dass HoFH international weitestgehend ähnlich diagnostiziert und behandelt wird. Es gibt Kriterien der klinischen und genetischen Diagnose, die nur wenig voneinander abweichen (s. Modul 3). Auch bei der Behandlung mit lipidsenkender Medikation wird international weitestgehend einheitlich vorgegangen, unter Berücksichtigung leichter Abweichungen hinsichtlich der Zulassung der Medikamente, wie beispielsweise Nikotinsäure, welches in der EU nicht mehr eingesetzt wird. Da die LDL-C-Werte der HoFH-Patienten im Vergleich zu anderen Dyslipidämien in der Regel extrem erhöht sind, wird grundsätzlich eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie bei dieser Erkrankung angestrebt. Außerdem gilt LDL-Apherese in Deutschland als überdurchschnittlich weit verbreitet und häufig eingesetzt. So liegt das übliche Apherese-Intervall in Deutschland bei einmal pro Woche und auch Anwendungen zweimal pro Woche sind berichtet [69]. International sind in der Regel alle ein bis zwei Wochen üblich. Dennoch liegen bei der HoFH-Therapie insgesamt Bedingungen vor, die nur geringen Einfluss durch die jeweilige nationale Versorgungssituation oder individuelle Präferenzen des behandelnden Arztes bei der lipidsenkenden Therapie zulassen.

Vergleichbarkeit der in den Studien untersuchten Patienten

Bedingungen für den Einschluss von Studien in den historischen Vergleich war eine hinreichende Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen. Die Diagnose HoFH musste vorliegen und es mussten weitestgehend erwachsene Patienten sein.

Die HoFH-Diagnose der Patienten der Studie AEGR-733-005/UP1002 wurde genetisch bestätigt. Im Gegensatz dazu wurden die Patienten in den vorliegenden LDL-Apherese-Studien, die als historische Kontrollen dienen, mittels klinischer Kriterien diagnostiziert (lediglich Graesdal et al. berichtet Ergebnisse von genetisch diagnostizierten Patienten). Dennoch ist auf Grund der vorliegenden hohen LDL-C-Baseline-Werte der Patienten von der korrekten Diagnose HoFH auszugehen. Die Studienpopulationen unterscheiden sich im Alter und Geschlecht, doch es wurde versucht, die Publikationen auf erwachsene HoFH-Patienten einzuschränken. Dies ist mangels geeigneter Studien nur schwer umsetzbar, weshalb auch Studien mit Patienten, die zu Behandlungsbeginn noch unter < 18 Jahre alt waren, eingeschlossen, sofern sie den geringeren Anteil der Studienpopulation ausmachten und über einen längeren Zeitraum und somit auch als Erwachsene regulär mit LDL-Apherese behandelt wurden. Dennoch schränkt dies die Vergleichbarkeit der Patienten in den einzelnen Studien ein.

Vergleichbarkeit der in den Studien untersuchten Therapieregime

Wichtig für den Einschluss der Studien war das Vorliegen von LDL-Apherese als Intervention. Diese wird mit unterschiedlichen Methoden und in unterschiedlicher Frequenz durchgeführt, wobei bis auf Graesdal et al. (keine Angabe) und Bosch et al. (DALI) alle Publikationen die Verwendung der DSA-Methode mit dem Liposorber berichten. Diese Variabilität deckt sich mit dem Therapieschema der Studie AEGR-733-005/UP1002, denn auch deren Patienten wurden mit verschiedenen Apherese-Methoden in einem jeweils individuellen Intervall behandelt. Die Apherese-Frequenz lag im Mittel bei allen Studien zwischen 7 und 14 Tagen. Allerdings wurde die Frequenz nur bei Gordon et al. hinsichtlich des Erreichens eines Zielwertes von 160 mg/dL LDL-C festgelegt. Bei den anderen Publikationen ist kein Zielwert berichtet. In AEGR-733-005/UP1002 wurde die Apherese-Frequenz während der Screening-Phase nach individueller Toleranz bestimmt und anschließend über die 6 Wochen Run-in-Phase und die folgenden 26 Wochen Wirksamkeitsphase stabil beibehalten. Der LDL-C-Wert wurde in allen Publikationen jeweils direkt vor und nach der Apherese-Behandlung gemessen und die LDL-C-Reduktion über die Zeit berechnet. Die Berechnung ist nicht immer klar dokumentiert und nicht identisch in den einzelnen Publikationen. Somit gibt es Unterschiede zwischen den einzelnen Therapieregimes und die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist eingeschränkt. Generell muss bei der Anwendung der LDL-Apherese beachtet werden, dass diese individuell auf den Patienten eingestellt wird, um eine größtmögliche Effektivität der Methode zu gewährleisten. Hierbei müssen insbesondere die Durchflussrate, das zu filtrierende Blutvolumen und das Körpergewicht sowie der Ausgangs-LDL-C-Wert des Patienten berücksichtigt werden.

Qualität der eingeschlossenen Studien

Die Qualität der eingeschlossenen Studien variierte offensichtlich und war nur schwer zu beurteilen, da lediglich eine Publikation je Studie vorlag und diese nicht den CONSORT- oder vergleichbaren Kriterien genügen. Die Patientenpopulationen waren aber, bis auf Bosch et al., hinreichend beschrieben. Das Verzerrungspotential auf Studienebene konnte nicht beurteilt werden und spielt keine relevante Rolle für den historischen Vergleich, da lediglich einarmige Studien vorlagen oder nur jeweils ein Arm der Studien für den Vergleich verwendet wurde. Auf Grund der unterschiedlichen Therapieregimes und der Qualität der einzelnen Publikationen ist allerdings von einem hohen Verzerrungspotential für den historischen Vergleich auszugehen.

Verzerrungspotenzial auf Ebene der betrachteten Endpunkte

Wie oben zur Studie AEGR-733-005/UP1002 bereits erläutert, liegt mit dem primären Endpunkt LDL-C ein objektiv erhobener Endpunkt vor, der in einem zentralen Labor ausgewertet wird und nicht direkt durch Patient oder behandelnden Arzt beeinflusst werden kann. Hier wird das Verzerrungspotential daher als generell gering eingestuft. Allerdings variiert die Berechnung der LDL-C-Reduktion in den Publikationen voneinander ab, was dennoch auf eine Verzerrung der Ergebnisse zum Endpunkt LDL-C schließen lässt. Außerdem ist die Methode LDL-Apherese generell sehr variabel und wird individuell eingesetzt. Unerwünschte Ereignisse werden von den Patienten berichtet und sind daher

generell anfällig für Verzerrung, insbesondere da unterschiedliche Beobachtungszeiträume vorliegen.

Ausmaß der Effekte

Im Rahmen der Diskussion der Aussagekraft des Vorher-Nachher-Vergleichs der Studie AEGR-733-005/UP1002 wurde bereits erläutert, dass innerhalb der Studie dramatische Effekte hinsichtlich der Reduktion des LDL-C-Werts über die Zeit vorliegen.

Der Vergleich zwischen den historischen Kontrollen und der LDL-C-Reduktion der Studie AEGR-733-005/UP1002 ist nur qualitativ möglich. Wie bereits dargelegt, ist die Qualität der historischen Kontrollen erschwert zu beurteilen, da die Informationen aus den identifizierten Publikationen wenig detailliert sind. So zeigten sich mittels LDL-Apherese LDL-C-Senkungen über unterschiedliche Zeiträume von 15 % bis 78 %. Eine mittlere LDL-C-Reduktion wurde aus den Publikationen Di Minno et al., Gordon et al. (1992) und Koga et al. berechnet, da ausreichende statistische Angaben zu dem Effekt gegeben waren. Hieraus ergibt sich eine mittlere LDL-C-Senkung um 43,4 %. Im Vergleich zu den Ergebnissen der Lomitapid-Studie AEGR-733-005/UP1002 ist somit kein maßgeblicher Unterschied festzustellen. Allerdings zeigen die post-hoc ermittelte Werte von acht mit LDL-Apherese behandelten Patienten der Studie AEGR-733-005/UP1002 eine LDL-C-Reduktion mittels LDL-Apherese von 41,6 %. Dieser Wert ist trotz der individuellen Behandlung mit LDL-Apherese ähnlich dem der historischen Kontrollen, was die Plausibilität der LDL-C-Reduktion in der Studie AEGR-733-005/UP1002 aufzeigt und somit die additive Wirkung von Lomitapid ergänzend zur LDL-Apherese bekräftigt.

Konsistenz der Ergebnisse zwischen den eingeschlossenen Studien

Für die Aussagekraft eines historischen Vergleichs ist die Konsistenz der Ergebnisse zwischen den eingeschlossenen Studien von Relevanz. Dies ist hier nur bedingt gegeben, da sich bei den historischen Kontrollen LDL-C-Reduktionen mit unterschiedlichem Ausmaß von 15 % bis 78 % zeigten. Diese große Spanne ist womöglich auf unterschiedliche Therapieregimes, Begleittherapien und Zeiträume der Behandlung zurückzuführen.

Fazit zur Aussagekraft des historischen Vergleichs

Die Aussagekraft des historischen Vergleichs wird durch die mangelnde Qualität der Berichterstattung und der geringen Vergleichbarkeit der Populationen und Therapieregimes der Studien zur LDL-Apherese eingeschränkt. Generell sind die Unterschiede in der Effizienz der mittleren LDL-C-Senkung über die Zeit zwischen der Behandlung mit LDL-Apherese und Lomitapid nicht sehr groß. Wie Thompson et al. hochgerechnet hat, führt eine Frequenzerhöhung der LDL-Apherese zu einer verstärkten LDL-C-Reduktion und diese ist laut Extrapolation von Thompson et al. bei einem Intervall von zweimal die Woche ungefähr vergleichbar mit der von Lomitapid (-47 %) [70].

Allerdings müsste der korrekte Vergleich von Lomitapid (begleitend zu mLLT und ggf. LDL-Apherese) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie LDL-Apherese wie folgt aussehen: Die LDL-C-Senkung bei HoFH-Patienten mit regulärer LDL-Apherese mit der LDL-C-Reduktion

bei HoFH-Patienten, die zusätzlich zur LDL-Apherese auch mit Lomitapid behandelt werden. Dieser Vergleich kann mit Hilfe der historischen Kontrollen nicht umgesetzt werden. Daher werden die Ergebnisse des historischen Vergleichs lediglich dazu verwendet, die Validität des Vorher-Nachher-Vergleichs zu bekräftigen, da die historischen Kontrollen mit einer Effizienz in der LDL-C-Senkung von ungefähr -43 % die Konsistenz der Baseline-Werte der Studie AEGR-733-005/UP1002 aufzeigen. Denn auch dort wurde mit und LDL-Apherese (ergänzend zu Diät und mLLT) von Beginn der LDL-Apherese-Behandlung bis zu Baseline ungefähr eine LDL-C-Reduktion von -42 % (n=8) erreicht. Dies wird in Abschnitt 4.4.2 näher diskutiert.

Aussagekraft der Nachweise basierend auf den weiteren Studien

Ergänzend zu den oben genannten Vergleichen werden die Studien LOWER (AEGR-733-025), AEGR-733-024 und AEGR-733-029 dargestellt.

Bei LOWER handelt es sich um ein Register, in dem bisher (Stand März 2015) 83 mit Lomitapid-behandelten HoFH-Patienten aufgenommen wurden. Die Behandlung findet grundsätzlich nach Ermessen des jeweiligen Arztes statt; es wird somit der klinische Alltag abgebildet. Sowohl die LDL-C-Senkung als auch die unerwünschten Ereignisse werden erhoben. Das Register wird im Rahmen dieses Dossiers dargestellt, um die Ergebnisse des Vorher-Nachher-Vergleichs von AEGR-733-005/UP1002 bzw. AEGR-733-012 zu bekräftigen. Das Verzerrungspotential kann wegen des fehlenden Vergleichsarms nicht beurteilt werden, es muss bei Beobachtungsstudien aber aus diesem Grund von einer geringen Ergebnissicherheit ausgegangen werden. Daher werden diese Studien nur als ergänzende Evidenz zu AEGR-733-005/UP1002 bzw. AEGR-733-012 dargestellt.

Bei den Studien AEGR-733-024 und AEGR-733-029 handelt es sich um Phase 1-Studien, die an gesunden Probanden durchgeführt wurden. Die Studiendauer ist sehr kurz und die Probanden erhielten nur eine geringe Menge an Lomitapid. Die Studie ist randomisiert und es wird von einem geringen Verzerrungspotential ausgegangen. Dennoch ist die Aussagekraft der Studie gering, da sie nicht im Anwendungsgebiet HoFH durchgeführt wurde. Für die unerwünschten Ereignisse wird aber von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen und daher werden die Ergebnisse deskriptiv im Rahmen des Dossiers berichtet.

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.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Lomitapid im Anwendungsgebiet HoFH basiert auf dem Vorher-Nachher-Vergleich der Baseline-kontrollierten Studie AEGR-733-005/UP1002 und bezieht sich auf Patienten, deren maximal tolerierte lipidsenkende Therapie ausgeschöpft ist. Der ebenfalls durchgeführte historische Vergleich hinsichtlich der Endpunkte LDL-C-Änderung und unerwünschte Ereignisse in dieser Patientenpopulation wird lediglich unterstützend hinzugezogen. Ergänzend wurden außerdem die Ergebnisse des Registers LOWER und der Phase 1-Studien AEGR-733-024 und AEGR-733-029 dargestellt.

Patienten, deren lipidsenkende Therapie nicht ausgeschöpft ist, sind, wie bereits erläutert (s. Modul 3, Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2), für den deutschen Versorgungsalltag nicht relevant. In Deutschland sind alle erwachsenen HoFH-Patienten je nach individueller Toleranz bereits maximal toleriert lipidsenkend therapiert – eine Abweichung hiervon muss als Behandlungsfehler seitens des Arztes gewertet werden. Patienten, die aus persönlichen Gründen eine Therapie verweigern, sind ebenfalls maximal toleriert behandelt. Generell geht Aegerion davon aus, dass Lomitapid ebenso effektiv bei nicht maximal lipidsenkend

therapierten Patienten wirkt, doch hierfür liegt keine Evidenz vor, da in der Studie AEGR-733-005/UP1002 alle Patienten maximal toleriert behandelt wurden. Daher kann formal betrachtet für die – in Deutschland nicht existierende – Patientengruppe, deren lipidsenkende Therapie nicht ausgeschöpft ist, kein Zusatznutzen festgestellt werden.

In der folgenden Tabelle 4-79 werden die Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lomitapid für Patienten, deren lipidsenkende Therapie ausgeschöpft ist, nach Endpunkten dargestellt.

Tabelle 4-79: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lomitapid

Bezeichnung des Endpunkts	Evidenz	Effektmaß [95 % KI] p-Wert bzw. Anzahl (SD)	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität			
LDL-C-Änderung	Vorher-Nachher-Vergleich I (AEGR-733-005/UP1002): Run-in-Phase versus Wirksamkeitsphase	Prozentuale Reduktion von Baseline (Option A) ¹ Gesamte Population (n=29): -39,6 % [-51,77; -27,41] p < 0,0001 >> <u>dramatischer Effekt, Signifikanzniveau < 1 %</u> Subgruppe LDL-Apherese (n=10): -41,9 % [-64,34; -19,48] p = 0,0022 >> <u>dramatischer Effekt, Signifikanzniveau < 1 %</u> Behandlungsdifferenz Run-in versus Wirksamkeitsphase (Option B) ¹: Gesamte Population (n=29): -30,5 % [-51,39; -9,70] p = 0,0056 >> <u>dramatischer Effekt, Signifikanzniveau < 1 %</u> Subgruppe LDL-Apherese (n=10): -28,8 % [-62,27; 4,58] p = 0,0827 >> <u>dramatischer Effekt</u> Responder-Analyse ≥ 25 %-Reduktion (Option B) ¹: OR = 8,5 [1,96; 36,79] ² p = 0,0006 >> <u>beträchtlicher Zusatznutzen</u>	nicht quantifizierbar (mind. beträchtlich)
	Vorher-Nachher-Vergleich II (AEGR-733-012): Baseline versus Ende der Studie	Prozentuale Änderung von Baseline zu Ende der Studie (Option A) ¹ Gesamte Population (n=19): -47,8 % [-71,34; -24,35] p = 0,0005 >> <u>dramatischer Effekt</u>	nicht quantifizierbar

Bezeichnung des Endpunkts	Evidenz	Effektmaß [95 % KI] p-Wert bzw. Anzahl (SD)	Ausmaß des Zusatznutzens
		Behandlungsdifferenz Run-in versus Wirksamkeitsphase (Option B) ¹: Gesamte Population (n=19): -34,7 % [-60,57; -8,88] p = 0,0113 >> <u>dramatischer Effekt</u>	
	Vorher-Nachher-Vergleich III (AEGR-733-005/UP1002): Historische prä-LDL-Apherese LDL-C-Werte bis Baseline versus Wirksamkeitsphase	Option C (n=8) ¹ LDL-C-Reduktion durch LDL-Apherese: 41,6 % [-55,83; -27,35] p=0,0002 <u>Additive</u> LDL-C-Reduktion durch Lomitapid: 48,8 [-71,05; -26,59] p=0,0013	nicht quantifizierbar
	historischer Vergleich: AEGR-733-005/UP1002 versus historische Kontrollen zu LDL-Apherese	Kein sinnvoller Vergleich und kein signifikanter Unterschied ³	kein Zusatznutzen belegbar ³
	LOWER (AEGR-733-025): Register	keine Vergleichsgruppe Prozentuale Änderung von Baseline (12 Monate) -40 % (SD=29,49) Responder-Analyse (12 Monate): ≥ 50 % LDL-C-Red.: 12 Patienten (n=25; 48 %) < 100 mg/dL: 12 Patienten (n=27; 44,4 %) < 70 mg/dL: 6 Patienten (n=27; 22,2 %)	nicht quantifizierbar
Reduktion der Apherese-Frequenz	AEGR-733-005/UP1002 (Sicherheitsphase)	keine Vergleichsgruppe Beenden der Apherese-Behandlung: 3 (23 %) ⁴ Reduktion der Apherese-Frequenz: 3 (23 %) ⁴	nicht quantifizierbar
Sicherheit			
Unerwünschte Ereignisse	AEGR-733-005/UP1002 und AEGR-733-012	Temporäre und wenig belastende UEs bei einem hohen Verzerrungspotential, da kein angemessener Vergleich möglich ⁵ . Gesamtraten: Gesamtrate UEs bis Woche 26: 27 (93,1 %) Gesamtrate UEs Woche 26 – 78: 21 (91,3 %)	nicht quantifizierbar

Bezeichnung des Endpunkts	Evidenz	Effektmaß [95 % KI] p-Wert bzw. Anzahl (SD)	Ausmaß des Zusatznutzens
		Gesamtrate UE bis Ende der Extension: 17 (89,5 %) schwerwiegende UEs bis Woche 26: 3 (10,3 %) ⁶ schwerwiegende UEs Woche 26 – 78: 0 (0,0 %) schwerwiegende UEs bis Ende der Extension: 7 (36,8 %) UEs, die bis Woche 26 zum Studienabbruch führten: 4 (13,8 %) UEs, die von Woche 26 – 78 zum Studienabbruch führten: 0 (0,0 %) UEs, die bis zum Ende der Extension zum Studienabbruch führten: 0 (0,0 %) Todesfälle insg.: 1 (5,3 %) ⁸ SOCs: GI UEs bis Woche 26: 27 (93,1 %) GI UEs Woche 26 – 78: 17 (73,9 %) GI UEs bis Ende der Extension: 13 (68,4 %) Untersuchungen bis Woche 26: 13 (44,8 %) Untersuchungen bis Woche 78: 5 (21,7 %) Untersuchungen bis zum Ende der Extension: 8 (42,1 %) GSRS (Änderung zu Baseline): Diarrhö-Syndrom: bis Woche 26: 0,4 (1,53) Woche 26 – 78: 0,3 (0,96) Verdauungsstörungen-Syndrom: bis Woche 26: 0,4 (0,97) Woche 26 – 78: 0,4 (1,05) Obstipations-Syndrom: bis Woche 26: 0,2 (0,66) Woche 26 – 78: 0,2 (0,59) Abdominale Schmerzen: bis Woche 26: 0,3 (1,41) Woche 26 – 78: 0,0 (0,95) Reflux-Syndrom: bis Woche 26: 0,1 (0,50) Woche 26 – 78: 0,3 (0,67)	

Bezeichnung des Endpunkts	Evidenz	Effektmaß [95 % KI] p-Wert bzw. Anzahl (SD)	Ausmaß des Zusatznutzens
	historischer Vergleich: AEGR-733-005/UP1002 versus historische Kontrollen zu LDL-Apherese	kein signifikanter Unterschied ⁷	nicht quantifizierbar ⁷
	LOWER (AEGR-733-025): Register	keine Vergleichsgruppe Bestätigung des temporären Charakter der UEs in AEGR-733-005/UP1002 bzw. AEGR-733-012	nicht quantifizierbar

¹⁾ Eine graphische Übersicht über die durchgeführten Analysen findet sich in **Abbildung 4-16**.
²⁾ Berechnet man dieses OR mittels Vierfeldertafel, ergibt sich ein Konfidenzintervall, das unterhalb des im IQWiG-Methodenpapier (Version 4.2) genannten Schwellenwerts von 0,8 liegt und somit einem beträchtlichen Zusatznutzen entspricht.
³⁾ Dieser Vergleich ist nicht geeignet, da Lomitapid ergänzend zu LDL-Apherese eingesetzt wird und eine additive LDL-C-Reduktion um 39,6 % (ITT) bewirkt. Dennoch bestätigen die Ergebnisse der historischen Kontrollen die LDL-C-Reduktion der Studie AEGR-733-005/UP1002 mittels LDL-Apherese.
⁴⁾ Während der Run-in-Phase durfte die Apherese-Frequenz nicht verändert werden. Daher kann kein Vorher-Nachher-Vergleich durchgeführt werden. Der prozentuale Anteil ist auf die Gesamtzahl an Patienten bezogen, die während AEGR-733-005/UP1002 mit Apherese behandelt wurden (n=13).
⁵⁾ Die unerwünschten Ereignisse sind lediglich deskriptiv dargestellt. Die aufgetretenen Unterschiede zu Run-in-Phase beruhen darauf, dass kein aktiver Vergleich vorliegt, sondern gegen die Begleittherapie verglichen wird, die auch bei der Behandlung mit Lomitapid vorliegt.
⁶⁾ Nicht als zusammenhängend mit der Studientherapie eingeschätzt.
⁷⁾ Es liegt ein hohes Verzerrungspotential auf Grund der mangelnden Vergleichbarkeit und Qualität der historischen Kontrollen vor. Daher ist der Unterschied nicht quantifizierbar.
⁸⁾ Der Todesfall (plötzliches kardiovaskuläres Ereignis) trat während AEGR-733-012 auf und wurde als nicht mit Studienmedikation zusammenhängend eingestuft.

Interpretation der Ergebnisse zum Endpunkt LDL-C-Änderung

Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Lomitapid basiert auf der Baseline-kontrollierten Phase 3-Studie AEGR-733-005/UP1002 und deren Extension AEGR-733-012.

Kontinuierliche Daten

Es wurde ein Vorher-Nachher-Vergleich vorgenommen, der überwiegend dramatische Effekte gezeigt hat. Ein dramatischer Effekt liegt vor, wenn bei einem sehr großen Effekt das Signifikanzniveau von 1 % unterschritten wird, kein Einfluss von Störgrößen anzunehmen ist und eine Senkung des Risikos um mind. das 10-fache vorliegt. Diese Voraussetzungen treffen auf die Ergebnisse des Vorher-Nachher-Vergleichs hinsichtlich der LDL-C-Reduktion zu. So lagen zu Baseline stabile LDL-C-Werte unter der lipidsenkenden Behandlung (Diät, mLLT und ggf. Apherese) vor, die auch anschließend während der Therapie mit Lomitapid beibehalten wurden. Der beobachtete Effekt ist also auf die Behandlung mit Lomitapid zurückzuführen. Da LDL-C außerdem ein sehr verlässlich und objektiv erhobener Endpunkt ist, ist das Verzerrungspotential hinsichtlich dieses Endpunkts trotz des Studiendesigns als gering einzuschätzen. Mit einer LDL-C-Reduktion von Baseline von 39,6 % (95 % KI [-51,77; -27,41]; $p < 0,0001$) in der Gesamtpopulation und von 41,9 % (95 % KI [-64,34; -19,48] $p = 0,0022$) in der Subgruppe Patienten, die mit LDL-Apherese (n=10) behandelt wurden, liegt somit ein deutlich dramatischer Effekt in der LDL-C-Senkung durch Lomitapid innerhalb von 26 Wochen vor, der nicht durch Zufall zu erklären ist. Hierbei ist auch die

geringe Stichprobengröße zu beachten, denn es wird ein sehr großer Effekt mit sehr kleinem p-Wert trotz einer Patientenanzahl von nur 29 bzw. 10 Patienten erreicht.

Bezüglich der beiden Subgruppen „Patienten mit und ohne LDL-Apherese“ konnte keine Effektmodifikation nachgewiesen werden ($p=0,6827$). Daher kann der Behandlungseffekt von Lomitapid in der LDL-Apherese-Gruppe auf die Gesamtpopulation übertragen werden. In dieser zeigt sich in dem Vorher-Nachher-Vergleich hinsichtlich der LDL-C-Reduktion eine Behandlungsdifferenz zwischen der Run-in-Phase (mLLT ggf. mit Apherese) und der Wirksamkeitsphase (Lomitapid) von 30,5 % (95 % KI [-51,39; -9,70]; $p = 0,0056$) zugunsten von Lomitapid. Dieser Effekt ist ebenfalls eindeutig als dramatisch einzuschätzen.

Responder-Analyse

Darüber hinaus wurde eine Responder-Analyse mit den Schwellenwerten „mind. 15 % Reduktion“, „mind. 25 % Reduktion“, „Reduktion < 100 mg/dL“ und Reduktion < 70 mg/dL“ bezüglich des LDL-C-Werts durchgeführt. Die Zielwerte 100 mg/dL und 70 mg/dL werden in internationalen Leitlinien genannt und sind etabliert. So ist generell anerkannt, dass eine stärkere Senkung des LDL-C-Wertes vor dem frühen Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen schützt und eine maximal verträgliche LDL-C-Reduktion wird empfohlen [1-3]. Da Patienten der Studie AEGR-733-005/UP1002 bereits maximal toleriert behandelt wurden, war dort keine weitere Reduktion des LDL-C möglich. Der Vergleich der Behandlung mit Lomitapid (Wirksamkeitsphase) mit der Run-in Phase hinsichtlich einer mindestens 25-prozentigen Reduktion des LDL-C hat ein Odds Ratio von 8,5 (95 % KI [1,96; 36,79]; $p=0,0006$) ergeben. Dieses Ergebnis entspricht unter den Umständen, dass lediglich 29 Patienten vorlagen, das Konfidenzintervall weit über 1,0 liegt und der p-Wert sehr klein ist, einem beträchtlichen Zusatznutzen.

Historischer Vergleich

Die Betrachtung historischer Kontrollen hat eine Schätzung der mittleren LDL-C-Reduktion durch LDL-Apherese von ungefähr 43,3 % ergeben. Dennoch ist diese Senkung durch LDL-Apherese nicht direkt mit der durch Lomitapid vergleichbar, da Lomitapid nicht stattdessen sondern als Ergänzung zu LDL-Apherese eingesetzt wird. Die durch Lomitapid ermittelte, dramatische Reduktion des LDL-C-Werts um 39,6 % (ITT; $p<0,0001$) bzw. 41,9 % (Patienten mit LDL-Apherese; $p=0,0022$) erfolgt somit additiv zu der Reduktion, die bereits durch eine LDL-Apherese-Behandlung erzielt wurde. Für einen entsprechenden Vergleich ist der historische Vergleich nicht geeignet und somit ist kein Zusatznutzen ableitbar.

Allerdings zeigt die Betrachtung der historischen Kontrollen, dass die Baseline-Werte und die LDL-C-Reduktion der Patienten in der Studie AEGR-733-005/UP1002 plausibel sind und der historische Vergleich unterstützt somit die Ergebnisse des Vorher-Nachher-Vergleichs. So wurden die LDL-C-Werte von acht der 10 LDL-Apherese-Patienten der Studie AEGR-733-005/UP1002 ermittelt, die vor Beginn der LDL-Apherese-Behandlung vorlagen. Ein Vergleich dieser Werte und derer zu Baseline zeigt eine LDL-C-Reduktion von 41,6 % ($n=8$) durch LDL-Apherese-Therapie (begleitend zu mLLT und fettarmer Diät) und ist somit nur unwesentlich geringer als die durch Lomitapid bei den gleichen Patienten (48,8 %; $n=8$).

Zusätzlich ist zu beachten, dass auf Grund des Wirkmechanismus der Technik die LDL-C-Werte direkt nach LDL-Apherese-Behandlung zunächst sehr stark gesenkt werden, woraufhin sie aber schnell wieder ansteigen und erst bei der nächsten Behandlung erneut reduziert werden. Dieser sogenannte Rebound-Effekt führt zu einer Wellenbewegung in der LDL-C-Konzentration über die Zeit (s. auch Modul 2). Lomitapid hingegen bewirkt bei regelmäßiger Einnahme eine stabile Senkung des LDL-C-Wertes und kann so auch den Rebound-Effekt bei gleichzeitiger LDL-Apherese-Behandlung dauerhaft ausgleichen.

Interpretation der Ergebnisse zum Endpunkt Reduktion der Apherese-Frequenz

Apherese ist eine belastende, invasive Methode mit einer ähnlichen mittleren Effizienz der LDL-C-Senkung wie Lomitapid, aber dem Nachteil des oben beschriebenen Rebound-Effekts. Von 13 Patienten, welche bei Eintritt der Sicherheitsphase von AEGR-733-005/UP1002 mit Apherese behandelt wurden, haben sechs Patienten so niedrige LDL-C-Werte erreicht, dass sie bei stabil niedriger LDL-C-Konzentration die Apherese-Frequenz reduzieren (drei Patienten) oder sogar vollständig beenden konnten (drei Patienten). Dies ist ein relevanter Vorteil der Lomitapid-Behandlung, da die Patienten die Apherese-Behandlung in geringerer Frequenz besser und zuverlässiger tolerieren können oder bei gar nicht tolerierter Apherese trotzdem eine effektive Möglichkeit der LDL-C-Reduktion haben. Während der Run-in-Phase durfte auf Grund der Studienkriterien kein Patient seine Apherese-Frequenz verändern, daher ist hier kein Vorher-Nachher-Vergleich möglich. Deshalb kann auf Grund der fehlenden Kontrollgruppe der Zusatznutzen für Lomitapid in diesem Endpunkt nicht quantifiziert werden.

Interpretation zu den Unerwünschten Ereignissen

27 von 29 Patienten (93,1 %) der Studie AEGR-733-005/UP1002 berichteten während der Wirksamkeitsphase unerwünschte Ereignisse. In diesem Zeitraum wurde mit der geringsten Lomitapid-Dosis begonnen (5 mg) und diese nach und nach bis zur maximal verträglichen Dosis auftitriert. Auf Grund des Wirkmechanismus des Arzneimittels traten bei vielen der Patienten (27 Patienten, 93,1 %) gastrointestinale (GI) Nebenwirkungen in der Wirksamkeitsphase auf, deren Belastung für den Patienten anhand der Gastrointestinalen Symptom-Bewertungs-Skala (GSRS) abgeschätzt wurde. Es zeigten sich nur geringe Änderungen von Baseline zu Woche 26 und Woche 78; die gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse sind daher als gut behandelbar und wenig störend einzuschätzen. Außerdem trat eine Art Gewöhnungseffekt auf, denn die Ereignisrate war in der Sicherheitsphase geringer als in der Wirksamkeitsphase (Gesamtrate UEs in der Sicherheitsphase: 21 Patienten, 91,3 %; Rate GI UEs: 17 Patienten, 73,9 % %).

Schwerwiegende UEs traten nur in der Wirksamkeitsphase der Studie AEGR-733-005/UP1002 auf (3 Patienten, 10,3 %), diese wurden nicht als zusammenhängend mit der Therapie eingeschätzt, sondern sind weitestgehend auf die Morbidität der Erkrankung HoFH zurückzuführen. Sie betrafen einen Patienten mit akutem koronarem Syndrom und Infektion der unteren Atemwege, eine Patientin mit Menorrhagie (mit Krankenhausaufenthalt wegen dann indizierter Hysterektomie) und einen Patienten mit Arteriosklerose. Während der Extensionsstudie erfuhren hingegen sieben Patienten (36,8 %) insgesamt 17 SUEs. Bei drei

dieser Patienten wurden die SUEs als mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft (Blutgerinnungsstörung (INR) und subdurales Hämatom; Dehydrierung, Diarrhöe und Rhabdomyolyse sowie Hepatotoxizität). Alle Patienten, die in die Extensionsstudie übergingen, beendeten diese Studie auch planmäßig bis auf einen Todesfall, der als nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft wurde.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, waren Kopfschmerzen, Gastroenteritis, Diarrhö und abdominale Schmerzen begleitet von Diarrhö und Übelkeit. Patienten, die in die Sicherheitsphase eintraten, beendeten diese auch planmäßig. Dies verdeutlicht ebenfalls den Gewöhnungseffekt der Medikation, deren Nebenwirkungen mittels fettarmer Diät und langsamer Auftitration der Dosis sehr gut handhabbar waren.

Darüber hinaus gab es Patienten, die einen Anstieg der Leberenzyme ALT und AST verzeichneten sowie einen Anstieg des prozentualen Fettgehalts der Leber. Diese Ereignisse sind klar auf den Wirkmechanismus von Lomitapid zurückzuführen. Die Leberveränderungen blieben aber asymptomatisch und verringerten sich bei Verringerung oder vollständigem Absetzen der Dosis.

Zusammenfassend liegen also kaum schwere Nebenwirkungen bei der Einnahme von Lomitapid vor, die unerwünschten Ereignisse akkumulieren nicht über die Zeit und mittels fettarmer Diät und langsamer Auftitrierung sind sie sehr gut kontrollierbar und daher für den Patienten in Anbetracht der hohen Wirksamkeit von Lomitapid unbedeutend. Daher ist kein Zusatznutzen hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse belegbar, aber auch kein Schaden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulation der Studie AEGR-733-005/UP1002 bzw. AEGR-733-012 mit mehrheitlich Kaukasiern entspricht weitestgehend der in Deutschland zu erwartenden Patientenpopulation für Lomitapid, da die Patienten in Deutschland ebenfalls maximal mit mLLT und Diät behandelt werden. Da in Deutschland auch LDL-Apherese sehr weit verbreitet angewandt wird, ist eine dramatische Reduktion des LDL-C-Wertes mittels Lomitapid begleitend zu LDL-Apherese bis hin zur Zielwerterreichung von 100 mg/dL für viele Patienten in ähnlicher Frequenz zu erwarten, wie in der Studie. Patienten, die LDL-Apherese nicht tolerieren, werden ebenfalls in der Studie abgebildet, es liegt kein Unterschied in der Wirksamkeit gegenüber den nicht mit LDL-Apherese behandelten Patienten vor.

Abschließende Bewertung

In der Gesamtschau der Endpunkte LDL-C-Reduktion, Reduktion der Apherese-Frequenz und unerwünschte Ereignisse wird für Lomitapid ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Patienten, bei denen eine individuell maximal ausgeschöpfte lipidsenkende Therapie vorliegt, abgeleitet. Die Ergebnisse zum Endpunkt LDL-Reduktion sind als dramatisch einzustufen und entsprechen somit einem beträchtlichen Ausmaß des Zusatznutzens. Allerdings ist die Quantifizierung auf Grund der vorwiegend kontinuierlichen Endpunkte und der Baseline-kontrollierten Studie (Evidenzgrad III) nur eingeschränkt möglich. Dies trifft ebenso auf den Endpunkt Reduktion der Apherese-Frequenz zu. Unerwünschte Ereignisse traten vorwiegend während der Titrationsphase der Studie (Wirksamkeitsphase) auf und waren mittels langsamer

Titrierung und fettarmer Diät gut kontrollierbar. Daher werden die Ergebnisse der Sicherheitsdaten unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und des Mangels einer Therapiealternative als insgesamt für die Patienten unbedeutend eingestuft und führen nicht zur Herabstufung des Zusatznutzens. Außerdem ist dieser Endpunkt generell höher verzerrt und daher bei der vorliegenden Evidenzlage nur qualitativ zu bewerten und nicht quantifizierbar. Die Ergebnisse der zusätzlichen Studien LOWER, AEGR-733-024 und AEGR-733-029 haben die Daten von AEGR-733-005/UP1002 und AEGR-733-012 bestätigt.

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 4-80: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie homozygoter Ausprägung (HoFH) bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind. (Teilpopulation 1)	Nicht quantifizierbar
Erwachsene Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie homozygoter Ausprägung (HoFH) bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft sind. (Teilpopulation 2)	Kein Zusatznutzen belegbar ¹
¹⁾ Teilpopulation 2 ist für den deutschen Versorgungskontext nicht relevant. So sind HoFH-Patienten in Deutschland im Erwachsenenalter bereits maximal toleriert lipidsenkend mit Medikamenten und/oder LDL-Apherese behandelt; jegliches Abweichen hiervon müsste als Behandlungsfehler des Arztes gewertet werden. Gäbe es dennoch diese Patientenpopulation, käme sie nicht für eine Behandlung mit Lomitapid in Frage, da zunächst das Therapiespektrum an konventioneller lipidsenkender Therapie ausschöpft werden würde. Dennoch nimmt Aegerion an, dass Lomitapid bei Teilpopulation 2 genauso effizient wirkt, wie bei Teilpopulation 1, denn letztere beinhaltet auch Patienten, die bestimmte Medikamente oder LDL-Apherese nicht tolerieren und somit vom Therapieregime – nicht aber von der Definition – nicht maximal therapierten Patienten (Population 2) entsprechen. Allerdings kann dies mittels der vorliegenden Evidenz formal nicht bewiesen werden, da die Studie AEGR-733-005/UP1002 lediglich Daten zu maximal therapierten Patienten beinhaltet.	

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, es wird kein indirekter Vergleich vorgelegt.

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

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.1) 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.

Im Rahmen dieses Dossiers wurden weitere Untersuchungen zum Nachweis des Zusatznutzens von Lomitapid zur Behandlung der HoFH eingereicht (4.3.2.3).

Dies ist auf die äußerst geringe Prävalenz der Erkrankung zurückzuführen (s. Modul 3), die der einer Orphan-Indikation entspricht. Aus diesem Grund beinhaltet die internationale Zulassungsstudie AEGR-733-005/UP1002 nur 29 Patienten. Die Erkrankung ist außerdem durch so stark erhöhte LDL-C-Konzentrationen charakterisiert, dass die Patienten trotz ausgeschöpfter lipidsenkender Therapie (maximal toleriert, einschließlich Apherese) den Zielwert von 100 mg/dL LDL-C nicht annähernd erreichen. Die Phase 2-Studie von Lomitapid hat hingegen zuvor eine dramatische Reduktion des LDL-C-Werts in HoFH-Patienten gezeigt. Hier wurde nicht die zugelassene Dosierung angewandt und daher wurden die Daten nicht im Rahmen des Dossiers berücksichtigt, doch die Studie ließ auf eine ähnlich dramatische Reduktion in der Phase 3-Studie schließen. Daher wurde auch aus ethischen Gründen auf eine parallele Kontrollgruppe verzichtet, denn alle Patienten sollten von der LDL-C-Reduktion profitieren und es sollte ein möglichst vollständiges Bild der Sicherheitsdaten innerhalb der Studiendauer von 78 Wochen erhalten werden. Das Studiendesign einer Baseline-kontrollierten Studie wurde daher von der FDA explizit gefordert (FDA Briefing Dokument, Abschnitt 2.5 [71]).

So wurde Lomitapid auf Basis der einarmigen Phase 3-Studie von der FDA als Orphan Drug und von der EMA unter außergewöhnlichen Umständen (*Exceptional circumstances*) zugelassen [4, 6, 72]. Wie bereits in Abschnitt 4.2.2 und in Modul 3 ausgeführt, liegt mit dieser Studie nachweislich die bestverfügbare Evidenz für dieses Arzneimittel im zugelassenen Anwendungsgebiet vor. Denn nach dem Wortlaut der Richtlinie 2001/83/EG des CHMP für die konkrete Umsetzung der Vorschriften zur Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen (*Guideline on procedures on the granting of the marketing authorization under exceptional circumstances, pursuant to Article 14 (8) of Regulation (EC)*

No. 726/2004) kann es dem Antragsteller nicht zugemutet werden, vollständige Zulassungsunterlagen vorzulegen [7].

Die Evidenzgenerierung bei einer so kleinen Studienpopulation, wie die hier vorliegende, ist äußerst schwierig, wie auch in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 bereits umfassend dargelegt wurde. Als eine Möglichkeit wurde, in Absprache mit der FDA, mit dem Studiendesign der oben bereits genannten Zulassungsstudie AEGR-733-005/UP1002 gewählt [71]. Es handelt sich um eine sogenannte Baseline-kontrollierte, einarmige Studie, bei der eine 6 Wochen lange Run-in-Phase mit stabiler Begleitbehandlung die Kontrolle für die Wirksamkeitsphase mit Lomitapid-Therapie und stabiler Begleitbehandlung darstellt. Somit ist zur Darstellung der Evidenz von Lomitapid gegenüber LDL-Apherese zum einen ein sogenannter Vorher-Nachher-Vergleich möglich, bei dem die Patienten ihre eigene Kontrolle darstellen. Zum anderen ist der Vergleich der Lomitapid-Behandlung mit historischen Kontrollen im Rahmen eines historischen Vergleichs eine Option der Darstellung der Evidenz, da ein adjustierter indirekter Vergleich auf Grund des einarmigen Studiendesigns nicht möglich ist. Die Voraussetzungen für eine sinnvolle und überzeugende Durchführung dieser Vergleiche trotz fehlender Verblindung und Randomisierung sind in der auch von der EMA verabschiedeten ICH E10 Guideline beschrieben [40]. Diese sind:

- a) Objektive Endpunkte, deren Ergebnis verlässlich für jeden Patienten vorhergesagt werden können;
- b) ein sehr großer Behandlungseffekt mit einem kleinen p-Wert, damit ein zufälliger Unterschied ausgeschlossen werden kann;
- c) Berücksichtigung möglicher Einflussfaktoren, wie z. B. Baseline-Charakteristika, Diagnostik und Begleittherapie;
- d) wenige oder keine geeigneten Vergleichstherapien.

Zu a) HoFH ist eine genetisch vererbte Erkrankung, eine spontane Heilung oder Veränderung des Krankheitsbildes ist nicht möglich. Die Krankheit ist sehr gut charakterisiert und zeichnet sich klinisch durch sehr stark erhöhte LDL-C-Werte aus (s. Modul 3). Diese können individuell je nach Genmutation schwanken, liegen aber grundsätzlich sehr deutlich über dem LDL-C-Zielwert von 100 mg/dL. LDL-C ist dabei ein objektiv bestimmbarer Endpunkt, der mittels direkter Messung oder Berechnung über HDL-C und Gesamt-Cholesterin erhoben wird. Die Erhebung und Auswertung kann dabei nicht direkt von dem Patienten oder behandelnden Arzt beeinflusst werden.

Zu b) Es wurde eine Senkung von -25 % des LDL-C-Wertes mittels Lomitapid angenommen, dies ist ein dramatischer Behandlungseffekt. Letztlich zeigte sich in der Studie AEGR-733-005/UP1002 sogar eine LDL-C-Reduktion von -40 bis -50 % (ITT- oder Completers-Population) mit einem Signifikanzniveau unter einem Prozent. Bei einem so deutlichen Ergebnis ist die Wahrscheinlichkeit äußerst gering, dass es zufällig erzielt wurde.

Zu c) Bezüglich des Vorher-Nachher-Vergleiches liegen identische Baseline-Charakteristika, eine ausschließlich genetische Diagnose und eine zunächst stabile Begleittherapie vor, da die Patienten sich selbst als Kontrolle dienen. Der Einfluss der Änderung der Begleittherapie in der Sicherheitsphase der Studie wurde mittels Subgruppenanalysen berücksichtigt. Der Grad der Vergleichbarkeit mit den historischen Kontrollen wurde in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 und 4.4.1 bereits detailliert diskutiert.

Zu d) Lomitapid ist begleitend zu maximaler lipidsenkender Therapie einschließlich LDL-Apherese zugelassen. Dabei existiert keine adäquate Vergleichstherapie. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie LDL-Apherese wird begleitend zu Lomitapid eingesetzt und entspricht somit zusammen mit mLLT und Diät am ehesten einer Best Supportive Care. Placebo wäre ebenfalls eine mögliche Vergleichstherapie, diese ist aber vor dem Hintergrund der Seltenheit der Erkrankung und dem extremen Ausmaß der erhöhten LDL-C-Konzentrationen bei HoFH-Patienten evidenzbezogen kein Mehrwert. So ist Placebo aus ethischen und praktischen Gründen keine sinnvolle Option, da die doppelte Anzahl der Patienten rekrutiert und von einer möglichen Placebo-Therapie überzeugt werden müsste. Die Phase 2-Studie UP1001 hatte außerdem bereits den dramatischen Effekt einer 50-prozentigen Reduktion des LDL-C-Wertes bei HoFH-Patienten gezeigt. Somit waren die Effekte der Intervention bei Planung der Phase 3-Studie bereits bekannt, was die Durchführung einer Baseline-kontrollierten Studie rechtfertigte und deren Design in Absprache mit der FDA erstellt wurde [71]. Die Phase 3-Studie hat eindrucksvoll gezeigt, dass die HoFH-Patienten trotz maximaler Behandlung einschließlich Apherese noch einen mittleren LDL-C-Baseline-Wert von über 300 mg/dL aufweisen – dreimal so viel wie empfohlen. Es liegt also ein hoher Bedarf an einer neuen Therapieoption vor, den Lomitapid decken kann.

Somit sind alle in der Guideline ICH EH10 genannten Kriterien [40] erfüllt und im Rahmen des Dossiers wird sowohl ein Vorher-Nachher-Vergleich als auch ein historischer Vergleich dargestellt. Entsprechend der Vorschläge aus der Guideline akzeptiert es die EMA, dass mehrere externe historische Kontrollen (d. h. die Ergebnisse aus verschiedenen Publikationen) zu einem Gesamtschätzer kombiniert werden, sofern dies anhand der publizierten Daten denn möglich ist.

Darüber hinaus werden die Phase 1-Studien AEGR-733-024 und AEGR-733-029 im Dossier dargestellt. Diese Studien wurden in den Tragenden Gründen des G-BA-Beschlusses zur frühen Nutzenbewertung von Lomitapid vom Juni 2014 als Begründung für die Befristung des Beschlusses genannt [73]. Da die Studien an gesunden Probanden durchgeführt wurden und als einzigen patientenrelevanten Endpunkt unerwünschte Ereignisse berichten, werde diese ergänzend im Dossier dargestellt.

Ähnlich verhält es sich mit dem internationalen Register LOWER (AEGR-733-025). Dieses Register wurde im Rahmen der Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen initiiert. Die Ergebnisse des aktuellen jährlichen Zwischenberichts werden im Dossier, wie vom G-BA in den Tragenden Gründen gefordert [73], dargestellt.

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 2005¹⁵, Molenberghs 2010¹⁶). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁷) 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 2006¹⁸) 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:

¹⁵ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁶ 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.

¹⁷ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁸ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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

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

Nicht zutreffend, alle dargestellten Endpunkte werden als patientenrelevant betrachtet. Nähere Erläuterungen dazu finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Zu den Studien AEGR-733-005 und AEGR-733-012 finden sich zusätzlich zu den unten genannten Quellen auch Informationen im EPAR [4].

Studie	Titel der Studie	Datenquellen
Studien, die im Rahmen eines Vorher-Nachher-Vergleichs berücksichtigt werden		
AEGR-733-005/UP1002	A Phase III Study of Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP) Inhibitor AEGR-733 in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia on Current Lipid-lowering Therapy	Studienbericht [55] Publikation [39] Registereinträge [41-44]
AEGR-733-012	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	Studienbericht ¹ [56, 57] Studienprotokolle [74, 75] Publikation (Abstract) [58] Registereinträge [45-48]
Evidenz zur LDL-Apherese		
Bosch et al. (2006)	Direct adsorption of low-density lipoprotein by DALI-LDL-apheresis: results of a prospective long-term multicenter follow-up covering 12,291 sessions	Publikation [59]
Di Minno et al. (1990)	Hemostatic variables in homozygous familial hypercholesterolemia. Effect of regular plasma cholesterol removal by low density lipoprotein apheresis	Publikation [60]
Gordon et al. (1992)	Treatment of refractory familial hypercholesterolemia by low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. The Liposorber Study Group	Publikation [61]
Gordon et al. (1998)	Long-term effects of low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. Liposorber Study Group	Publikation [36]
Graesdal et al. (2012)	Apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia: the results of a follow-up of all Norwegian patients with homozygous familial hypercholesterolemia	Publikation [37]
Koga et al. (1999)	Long-term effects of LDL apheresis on carotid arterial atherosclerosis in familial hypercholesterolaemic patients	Publikation [62]

Studie	Titel der Studie	Datenquellen
Weitere Studien		
AEGR-733-025 (LOWER)	LOWER: Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry	Studienprotokoll [76] Jährlicher Studienbericht 2014 [63] Jährlicher Studienbericht 2015 ¹ [77] Registereinträge [49, 50]
AEGR-733-024	A Phase 1, Open-Label, Randomized, 2-Arm Study to Evaluate the Effect of Atorvastatin, a Weak CYP3A4 Inhibitor, on the Pharmacokinetics of Lomitapide in Healthy Subjects	Studienbericht [64] Registereinträge [51, 52]
AEGR-733-029	A Phase 1, Open-Label, Randomized, 2-Arm Study to Evaluate the Effect of Ethinyl Estradiol/Norgestimate (Ortho Cyclen®), a Weak CYP3A4 Inhibitor, on the Pharmacokinetics of Lomitapide in Healthy Female Subjects	Studienbericht [65] Registereinträge [53, 54]
¹⁾ Es liegen sowohl der Interims-Studienbericht zu Woche 126 als auch der finale Studienbericht vor. ²⁾ Der jährliche Studienbericht zu LOWER wird erst im Juli 2015 vorliegen und wird entsprechend nachgereicht. Die Auswertungen sind bereits ins das Dossier übernommen; daher sind hier zunächst nur die Originaltabellen referenziert.		

4.7 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. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, et al. (2012): European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) : the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European heart journal; 33:1635-701.
2. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. (2013): Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. European heart journal; 34(45):3478-90.
3. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. (2011): ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Atherosclerosis; 217 Suppl 1:S1-44.
4. European Medicines Agency (2013): EPAR Lojuxta. [Zugriff: 06.02.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002578/WC500148551.pdf.
5. European Medicines Agency (2013): CHMP summary of opinion - Lojuxta. [Zugriff: 30.09.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002578/WC500143787.pdf.
6. Europäische Kommission (2013): Durchführungsbeschluss der Kommission vom 31.07.2013 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels "Lojuxta - Lomitapid" unter besonderen Bedingungen gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. [Zugriff: 06.05.2015]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130731126308/dec_126308_de.pdf.
7. European Medicines Agency (2005): Guideline on procedures for the granting of a marketing authorisation under exceptional circumstances, pursuant to article 14 (8) of Regulation (EC) No 726/2004. [Zugriff: 10.10.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004883.pdf.
8. Schickert J (2015): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit bedingter Zulassung oder Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen. Pharm Ind; 77(3)
9. Jarlais DCD, Lyles C, Crepaz N, and the TREND Group (2004): Improving the Reporting Quality of Nonrandomized Evaluations of Behavioral and Public Health Interventions: The TREND Statement. American Journal of Public Health; 94(3):361-6.
10. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP, et al. (2007): The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

- (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Epidemiology*; 18(6):800-4.
11. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH (2003): Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *The Journal of clinical investigation*; 111(12):1795-803.
 12. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS (2001): Familial hypercholesterolemia. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, eds.: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* (8th edition). New York: McGraw-Hill Information Services Company; 2863-913.
 13. Lefort B, Saheb S, Bruckert E, Giraud C, Hequet O, Hankard R (2015): Impact of LDL apheresis on aortic root atheroma in children with homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*; 239(1):158-62.
 14. Watts GF, van Bockxmeer FM, Bates T, Burnett JR, Juniper A, O'Leary P (2010): A new model of care for familial hypercholesterolaemia from Western Australia: closing a major gap in preventive cardiology. *Heart, lung & circulation*; 19(7):419-22.
 15. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. (2014): Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *European heart journal*; 35(32):2146-57.
 16. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. (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):S1-8.
 17. DeMott K, Nherera L, Shaw EJ, Minhas R, Humphries SE, Kathoria M, et al. (2008): Clinical Guidelines and Evidence Review for Familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia. [Zugriff: 27.11.2014]. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg71/evidence/cg71-familial-hypercholesterolaemia-full-guideline3>.
 18. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, et al. (2011): Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation*; 124(20):2202-7.
 19. Naoumova RP, Thompson GR, Soutar AK (2004): Current management of severe homozygous hypercholesterolaemias. *Current opinion in lipidology*; 15(4):413-22.
 20. Gemeinsamer Bundesausschuss (2006): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung). Stand: 06.03.2015 [Zugriff: 19.05.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-985/MVV-RL_2014-12-18_iK-2015-03-06.pdf.
 21. Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung" (2003): Therapeutische Hämapheresen: Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäß § 135 Abs. 1 SGB V. Stand: 13.10.2014 [Zugriff: 13.10.2014]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-240/HTA-Apheresen.pdf>.

22. Hoeg JM, Feuerstein IM, Tucker EE (1994): Detection and quantitation of calcific atherosclerosis by ultrafast computed tomography in children and young adults with homozygous familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology / American Heart Association*; 14(7):1066-74.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (2012): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über die Änderung der Arzneimittelrichtlinie: Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Boceprevir. [Zugriff: 11.02.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1888/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_TrG.pdf.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (2012): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über die Änderung der Arzneimittelrichtlinie: Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Telaprevir. [Zugriff: 11.02.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1909/2012-03-29_AM-RL-XII_Telaprevir_TrG.pdf.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über die Änderung der Arzneimittelrichtlinie: Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sofosbuvir. [Zugriff: 11.02.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2899/2014-07-17_AM-RL-XII_Sofosbuvir_2014-02-01-D-091_TrG.pdf.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über die Änderung der Arzneimittelrichtlinie: Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Simeprevir. [Zugriff: 11.02.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3006/2014-11-20_AM-RL-XII_Simeprevir_2014-06-01-D-113_TrG.pdf.
27. Rasnake CM, Trumbo PR, Heinonen TM (2008): Surrogate endpoints and emerging surrogate endpoints for risk reduction of cardiovascular disease. *Nutrition reviews*; 66(2):76-81.
28. Mitka M (2009): Amid Lingerin Questions, FDA Reprieves LDL Cholesterol-Lowering Medication. *Medical News & Perspectives, American Medical Association*; 301(8):813 - 5.
29. Food and Drug Administration (FDA) (2009): Follow-up to the January 25, 2008 Early Communication about an Ongoing Data Review for Ezetimibe/Simvastatin (marketed as Vytorin), Ezetimibe (marketed as Zetia), and Simvastatin (marketed as Zocor). [Zugriff: 13.02.2015]. URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm079524.htm>.
30. Winters JL (2011): Lipid apheresis, indications, and principles. *Journal of clinical apheresis*; 26(5):269-75.
31. Thompson GR, Barbir M, Davies D, Dobral P, Gesinde M, Livingston M, et al. (2010): Efficacy criteria and cholesterol targets for LDL apheresis. *Atherosclerosis*; 208(2):317-21.
32. Fresenius Medical Care (2005): Therapeutische Apherese, DALI® - Direkte Adsorption von Lipoproteinen. [Zugriff: 20.01.2015]. URL: http://www.fresenius.de/documents/DALI_Broschuere_deutsch.pdf.
33. Heibges A, Fassbender C, Klingel R (2010): Aktuelle Praxis der Lipidapherese. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten*; 39(8):322-37.

34. Bambauer R, Schiel R, Latza R, Schneidewind JM (1999): LDL-apheresis as long-term treatment in severe hyperlipidemia using differing methods. *ASAIO journal*; 45(5):408-12.
35. Hovland A, Hardersen R, Enebak T, Mollnes TE, Lappegard KT (2011): Patient tolerance regarding different low-density lipoprotein apheresis columns: frequent minor side effects and high patient satisfaction. *Journal of clinical lipidology*; 5(1):45-9.
36. Gordon BR, Kelsey SF, Dau PC, Gotto AM, Jr., Graham K, Illingworth DR, et al. (1998): Long-term effects of low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. Liposorber Study Group. *American Journal of Cardiology*; 81:407-11.
37. Graesdal A, Bogsrud MP, Holven KB, Nenseter MS, Narverud I, Langslet G, et al. (2012): Apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia: the results of a follow-up of all Norwegian patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Journal of clinical lipidology*; 6:331-9.
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2012): Fingolimod - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A11-23. [Zugriff: 11.03.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-42/2011-04-15-D-004_Fingolimod_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF.
39. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. (2012): Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet*; 381:40-6.
40. European Medicines Agency (2001): ICH Topic E10 - Choice of Control Group in Clinical Trials (CPMP/ICH/364/96). [Zugriff: 27.02.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002925.pdf.
41. Aegerion Pharmaceuticals (2007): AEGR-733-005/UP1002 - A Safety and Efficacy Study of AEGR-733 to Treat Homozygous Familial Hypercholesterolemia (FH) (NCT00730236). Stand des Eintrags: January 15, 2014 [Zugriff: 03.04.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00730236>.
42. Aegerion Pharmaceuticals (2009): AEGR-733-005/UP1002 - 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). Stand des Eintrags: [Zugriff: 03.04.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007058-36.
43. Aegerion Pharmaceuticals (2008): AEGR-733-005/UP1002 - A Phase III Study of Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP) Inhibitor AEGR-733 in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia on Current Lipid-lowering Therapy (NCT00730236). Stand des Eintrags: 19 February 2015 [Zugriff: 03.04.2015]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00730236>.
44. Aegerion Pharmaceuticals (2009): AEGR-733-005/UP1002 - A Phase III Study of Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP) Inhibitor AEGR-733 in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia on Current Lipid-lowering Therapy - ND (EUCTR2008-007058-36-IT). Stand des Eintrags: 19 March 2012 [Zugriff: 03.04.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007058-36.

45. Aegerion Pharmaceuticals (2009): AEGR-733-012 - Long Term, Follow-on Study of Lomitapide in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia (NCT00943306). Stand des Eintrags: March 26, 2015 [Zugriff: 03.04.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00943306>.
46. Aegerion Pharmaceuticals (2011): AEGR-733-012 - 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). Stand des Eintrags: [Zugriff: 03.04.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023742-79.
47. Aegerion Pharmaceuticals (2009): AEGR-733-012 - A Phase III, Long Term, Open Label, Follow on Study of Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP) Inhibitor 'Lomitapide' (LOMITAPIDE) in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia (NCT00943306). Stand des Eintrags: 30 March 2015 [Zugriff: 03.04.2015]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00943306>.
48. Aegerion Pharmaceuticals (2011): AEGR-733-012 - 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 - ND (EUCTR2010-023742-79-IT). Stand des Eintrags: 19 March 2012 [Zugriff: 03.04.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023742-79.
49. Aegerion Pharmaceuticals (2014): AEGR-733-025 - LOWER: Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (NCT02135705). Stand des Eintrags: 8. Mai 2014 [Zugriff: 03.04.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135705>.
50. Aegerion Pharmaceuticals (2014): AEGR-733-025 (LOWER) - LOWER: Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (NCT02135705). Stand des Eintrags: 19 February 2015 [Zugriff: 03.04.2015]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02135705>.
51. Aegerion Pharmaceuticals (2014): AEGR-733-024 - Evaluate the Effect of Atorvastatin on the Pharmacokinetics of Lomitapide in Healthy Subjects (NCT02080455). Stand des Eintrags: March 23, 2015 [Zugriff: 03.04.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02080455>.
52. Aegerion Pharmaceuticals (2014): AEGR-733-024 - A Phase 1, Open-Label, Randomized, 2-Arm Study to Evaluate the Effect of Atorvastatin, a Weak CYP3A4 Inhibitor, on the Pharmacokinetics of Lomitapide in Healthy Subjects (NCT02080455). Stand des Eintrags: 30 March 2015 [Zugriff: 03.04.2015]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02080455>.
53. Aegerion Pharmaceuticals (2014): AEGR-733-029 - Evaluate the Effect of Ethinyl Estradiol/Norgestimate on the Pharmacokinetics of Lomitapide in Healthy Female Subjects (NCT02080468). Stand des Eintrags: March 23, 2015 [Zugriff: 03.04.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02080468>.
54. Aegerion Pharmaceuticals (2014): AEGR-733-029 - A Phase 1, Open-Label, Randomized, 2-Arm Study to Evaluate the Effect of Ethinyl Estradiol/Norgestimate (Ortho Cyclen®), a Weak CYP3A4 Inhibitor, on the Pharmacokinetics of Lomitapide in Healthy Female Subjects (NCT02080468). Stand des Eintrags: 30 March 2015 [Zugriff: 03.04.2015]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02080468>.
55. Aegerion Pharmaceuticals (2012): Clinical Study Report: Protocol AEGR-733-005/UP1002: Lomitapide; A Phase III Study of Microsomal Triglyceride Transfer

- Protein (MTP) Inhibitor AEGR-733 in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia on Current Lipid-lowering Therapy.
56. Aegerion Pharmaceuticals (2014): Abbreviated Clinical Study Report: Protocol AEGR-733-012; Lomitapide; A Phase III, Long Term, Open Label, Follow on Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP) Inhibitor 'lomitapide' (AEGR-733) in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia.
57. Aegerion Pharmaceuticals (2015): Clinical Study Report: Protocol AEGR-733-012; 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.
58. Cuchel M, Blom DJ, Aversa MR, Meagher EA, Theron HD, Sirtori CR, et al. (2013): Abstract: 16516: Sustained LDL-C Lowering and Stable Hepatic Fat Levels in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia Treated With the Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor, Lomitapide: Results of an Ongoing Long-Term Extension Study. *Circulation*; 128(AHA Scientific Sessions)
59. Bosch T, Gahr S, Belschner U, Schaefer C, Lennertz A, Rammo J, et al. (2006): Direct adsorption of low-density lipoprotein by DALI-LDL-apheresis: results of a prospective long-term multicenter follow-up covering 12,291 sessions. *Therapeutic Apheresis & Dialysis: Official Peer-Reviewed Journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy*; 10:210-8.
60. Di Minno G, Cerbone AM, Cirillo F, Postiglione A, Colucci M, Semeraro N, et al. (1990): Hemostatic variables in homozygous familial hypercholesterolemia. Effect of regular plasma cholesterol removal by low density lipoprotein apheresis. *Arteriosclerosis*; 10:1119-26.
61. Gordon BR, Kelsey SF, Bilheimer DW, Brown DC, Dau PC, Gotto AM, Jr., et al. (1992): Treatment of refractory familial hypercholesterolemia by low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. The Liposorber Study Group. *American Journal of Cardiology*; 70:1010-6.
62. Koga N, Watanabe K, Kurashige Y, Sato T, Hiroki T (1999): Long-term effects of LDL apheresis on carotid arterial atherosclerosis in familial hypercholesterolaemic patients. *Journal of Internal Medicine*; 246:35-43.
63. Aegerion Pharmaceuticals (2014): Registry Annual Report: LOWER; Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (AEGR-733-025).
64. Aegerion Pharmaceuticals (2014): Clinical Study Report: AEGR-733-024; A Phase 1, Open-Label, Randomized, 2-arm Study to Evaluate the Effect of Atorvastatin, a weak Cyp3A4 Inhibitor, on the Pharmacokinetics of Lomitapide in Healthy Subjects.
65. Aegerion Pharmaceuticals (2014): Clinical Study Report: AEGR-733-029; A Phase 1, Open-Label, Randomized, 2-arm Study to Evaluate the Effect of Ethinyl Estradiol/Norgestimate (Orhto-Cyclen(R)), a weak Cyp3A4 Inhibitor, on the Pharmacokinetics of Lomitapide in Healthy Female Subjects.
66. Keyes KM, Galea S (2014): *Epidemiology Matters: A New Introduction to Methodological Foundations*. Cary, NC, USA: Oxford University Press.
67. Kroon AA, van't Hof MA, Demacker PN, Stalenhoef AF (2000): The rebound of lipoproteins after LDL-apheresis. Kinetics and estimation of mean lipoprotein levels. *Atherosclerosis*; 152(2):519-26.

68. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2015): Allgemeine Methoden, Version 4.2 (vom 22.04.2015). [Zugriff: 07.05.2015]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
69. Julius U, Taseva K, Fischer S, Passauer J, Bornstein SR (2013): Current situation of lipoprotein apheresis in Saxony. *Atherosclerosis Supplements*; 14:51-5.
70. Thompson GR (2015): Managing homozygous familial hypercholesterolaemia from cradle to grave. *Atherosclerosis Supplements*; 18:16-20.
71. Food and Drug Administration (FDA) (2012): EMDAC Clinical Briefing Document, NDA 203858 (lomitapide mesylate).
72. Food and Drug Administration (FDA) (2012): Press Announcements - FDA approves new orphan drug for rare cholesterol disorder. [Zugriff: 30.09.2014]. URL: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm333285.htm>.
73. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lomitapid. Berlin: [Zugriff: 07.10.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2834/2014-06-05_AM-RL-XII_Lomitapid_2013-12-15-D-093_TrG.pdf.
74. Aegerion Pharmaceuticals (2012): Clinical Study Protocol Final Version 3.0 (AEGR-733-012): A Phase III, Long Term, Open Label, Follow on Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP) Inhibitor 'lomitapide' (AEGR-733) in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia.
75. Aegerion Pharmaceuticals (2012): Clinical Study Protocol Final Version 3.1 (Canada) (AEGR-733-012): A Phase III, Long Term, Open Label, Follow on Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP) Inhibitor 'lomitapide' (AEGR-733) in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia.
76. Aegerion Pharmaceuticals (2013): Clinical Study Protocol: LOWER; Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (AEGR-733-025).
77. Aegerion Pharmaceuticals (2015): Auswertungen zu Studie AEGR-733-025 (LOWER) - 2015.
78. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*; 94(4):451-5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Tabelle 4-81: Suchstrategie für RCT in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid (Advanced Search): Ovid MEDLINE® In-process & other non-indexed citations and Ovid MEDLINE® 1946 to present und Ovid MEDLINE® Daily Update April 06, 2015	
Datum der Suche	07.04.2015	
Zeitsegment	1946 to 2015, April 06	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [78] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Lomitapid\$.mp	67
2	Lojuxta.mp	0
3	Juxtapid.mp	3
4	AEGR-733.mp	2
5	BMS201038.mp	38
6	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	84
7	randomized controlled trial.pt.	388691
8	randomized.mp.	594206
9	placebo.mp.	164943
10	7 OR 8 OR 9	644850
11	6 AND 10	2

Bei dieser ersten Recherche wurde nach Studien zur Anwendung von Lomitapid im Anwendungsgebiet HoFH gesucht. Da eine überschaubare Anzahl an Treffern erwartet wurde, wurden weder Anwendungsgebiet noch Komparator in die Suche integriert, um die Sensitivität der Suche nicht unnötig einzuschränken.

Von den zwei identifizierten Publikationen wurde keine RCT identifiziert, beide Publikationen wurden anhand von Titel- und Abstract ausgeschlossen (A3 und A1, Ausschlussgründe siehe Abschnitt 4.2.2).

Tabelle 4-82: Suchstrategie für RCT in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid (Advanced Search)	
Datum der Suche	07.04.2015	
Zeitsegment	1974 to April 06, 2015	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [78]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Lomitapid\$.mp	224
2	Lojuxta.mp	5
3	Juxtapid.mp	33
4	AEGR-733.mp	65
5	BMS201038.mp	2
6	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	253
7	random*:.tw.	966909
8	placebo*:.mp.	347808
9	double-blind*:.tw.	155220
10	6 OR 7 OR 8	1186543
11	6 AND 10	66

Es wurde keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lomitapid und dem Anwendungsgebiet HoFH mittels Suche in EMBASE identifiziert. Die 66 Publikationen wurden mittels Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen.

Tabelle 4-83: Suchstrategie für RCT in den Cochrane Libraries

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Libraries (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search)	
Datum der Suche	07.04.2015	
Zeitsegment	Keine Einschränkung auf ein Zeitsegment	
Suchfilter	Es wurde kein Filter für Studientypen verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Lomitapid* [Title, Abstract, Keywords]	2 [Trials]
2	Lojuxta [Title, Abstract, Keywords]	0
3	Juxtapid [Title, Abstract, Keywords]	0
4	AEGR-733 [Title, Abstract, Keywords]	1 [Trials]
5	Lomitapid* OR Lojuxta OR Juxtapid OR AEGR-733 [Title, Abstract, Keywords]	3 [Trials]
6	Lomitapid* OR Lojuxta OR Juxtapid [Search All Text]	2 [Trials]
7	#5 OR #6	3 [Trials]

Es wurden drei Studien identifiziert, hiervon wurden zwei bereits mittels Suche in EMBASE ermittelt, die dritte Studie wurde nicht im Anwendungsgebiet HoFH sondern mit gesunden Probanden durchgeführt. Daher konnte mittels Suche in der Cochrane Datenbank keine relevante Studie identifiziert werden.

In den Cochrane Libraries wurde lediglich nach der Intervention gesucht, da von einer geringen Anzahl an Treffern auszugehen war. Daher gab es keinen Grund, die Sensitivität der Suche weiter auf einen Studientyp oder eine Indikation einzuschränken.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend, es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend, es wurde nicht nach nicht randomisierten vergleichenden Studien gesucht.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Da keine RCT im Anwendungsgebiet HoFH identifiziert werden konnten, wurde die Suche auf Studien geringerer Evidenz ausgeweitet. Hierfür wurde keine zweite Suche durchgeführt, sondern die Ergebnisse der Suche nach RCT verwendet, welche vor Anwenden des RCT-Filters erhalten wurden.

Tabelle 4-84: Suchstrategie für weitere Untersuchungen in MEDLINE (Lomitapid)

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid (Advanced Search): Ovid MEDLINE® In-process & other non-indexed citations and Ovid MEDLINE® 1946 to present und Ovid MEDLINE® Daily Update April 06, 2015	
Datum der Suche	06.04.2015	
Zeitsegment	1946 to 2015, April 06	
Suchfilter	Es wurde kein Filter für Studientypen verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Lomitapid\$.mp	67
2	Lojuxta.mp	0
3	Juxtapid.mp	3
4	AEGR-733.mp	2
5	BMS201038.mp	38
6	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	84

Es wurde die Phase 3-Zulassungsstudie AEGR-733-005/UP1002 identifiziert. Alle anderen 83 Publikationen wurden anhand von Titel und/oder Abstract ausgeschlossen. Bei der Mehrheit handelte es sich um Reviews.

Tabelle 4-85: Suchstrategie für weitere Untersuchungen in EMBASE (Lomitapid)

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid (Advanced Search)	
Datum der Suche	07.04.2015	
Zeitsegment	1974 to 2015, April 06	
Suchfilter	Es wurde kein Filter für Studientypen verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Lomitapid\$.mp	224
2	Lojuxta.mp	5
3	Juxtapid.mp	33
4	AEGR-733.mp	65
5	BMS201038	2
6	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	253

Es wurde die Phase 3-Zulassungsstudie AEGR-733-005/UP1002 identifiziert. Alle anderen 253 Publikationen wurden anhand von Titel und/oder Abstract ausgeschlossen.

Tabelle 4-86: Suchstrategie für weitere Untersuchungen in den Cochrane Libraries (Lomitapid)

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Libraries (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search)	
Datum der Suche	07.04.2015	
Zeitsegment	Keine Einschränkung auf ein Zeitsegment	
Suchfilter	Es wurde kein Filter für Studientypen verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Lomitapid* [Title, Abstract, Keywords]	2 [Trials]
2	Lojuxta [Title, Abstract, Keywords]	0
3	Juxtapid [Title, Abstract, Keywords]	0
4	AEGR-733 [Title, Abstract, Keywords]	1 [Trials]
5	1 OR 2 OR 3 OR 4 [Title, Abstract, Keywords]	3 [Trials]
6	1 OR 2 OR 3 [Search All Text]	2 [Trials]
7	5 OR 6	3 [Trials]

Es wurden drei Studien identifiziert, diese wurden alle bereits mittels Suche in EMBASE ermittelt. Daher konnte mittels Suche in der Cochrane Datenbank keine relevante Studie identifiziert werden.

Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie LDL-Apherese

Da für das zu bewertende Arzneimittel Lomitapid lediglich eine einarmige offene Studie identifiziert wurde, wurde im Folgenden für die Durchführung eines historischen Vergleichs nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie „LDL-Apherese, ggf. mit begleitender individuell tolerierter maximaler lipidsenkender Medikation“ im Anwendungsgebiet HoFH gesucht. Für den Ein- und Ausschluss der Studien gelten die in Abschnitt 4.2.2 dargelegten Kriterien unter Berücksichtigung des Komparators statt der Intervention.

Tabelle 4-87: Suchstrategie für weitere Untersuchungen bei MEDLINE (LDL-Apherese)

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid (Advanced Search): Ovid MEDLINE® In-process & other non-indexed citations, Ovid MEDLINE® and Ovid OLDMEDLINE® 1946 to present und Ovid MEDLINE® Daily Update April 06, 2015	
Datum der Suche	07.04.2015	
Zeitsegment	1946 to 2015, April 06	
Suchfilter	Es wurde kein Filter für Studientypen verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp \$Hypercholesterol?emia/	22.322

2	hypercholesterol?em\$.ti,ab.	27.654
3	hyper-cholesterol?em\$.ti,ab.	82
4	hyper cholesterol?em\$.ti,ab.	82
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	38.662
6	famil\$.ti,ab.	787.017
7	type ii.ti,ab.	72.760
8	type 2.ti,ab.	122.271
9	homozyg\$.ti,ab.	71.853
10	6 OR 7 OR 8 OR 9	1.024.254
11	5 AND 10	8.145
12	exp hyperlipoprotein?emia type ii/	5.358
13	11 OR 12	10.021
14	htzFH.ti,ab.	2
15	htz FH.ti,ab.	2
16	htz-FH.ti,ab.	2
17	hmzFH.ti,ab.	2
18	hmz FH.ti,ab.	1
19	hmz-FH.ti,ab.	1
20	HoFH.ti,ab.	57
21	Ho-FH.ti,ab.	3
22	Ho FH.ti,ab.	3
23	14 OR 15 OR16 OR17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22	65
24	13 OR 23	10.024
25	LDL-apheres\$.ti,ab.	764
26	LDL apheres\$.ti,ab.	764
27	\$apheresis.ti,ab.	5.103
28	apheres\$.ti,ab.	5.220
29	apheres\$.mp	5.258
30	plasmapheres\$.mp	10.811
31	exp plasma exchange/	5.041
32	exp hemofiltration/	5.767
33	25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32	25.099
34	24 AND 33	743

Auf Grund der hohen Trefferzahl wurde vor Screening von Titel und/oder Abstract die Suche in EMBASE durchgeführt (s. Tabelle 4-88: Suchstrategie für weitere Untersuchungen in EMBASE (LDL-Apherese)). Anschließend wurden die Treffer kombiniert und Dubletten

(n = 589) ausgeschlossen. Von diesen Treffern wurden nicht relevante Publikationen anhand von Titel und/oder Abstract mittels der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien ausgeschlossen.

Tabelle 4-88: Suchstrategie für weitere Untersuchungen in EMBASE (LDL-Apherese)

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid (Advanced Search)	
Datum der Suche	07.04.2015	
Zeitsegment	1974 to 2015 April, 06	
Suchfilter	Es wurde kein Filter für Studientypen verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp \$Hypercholesterol?emia/	55.319
2	hypercholesterol?em\$.ti,ab.	36.629
3	hyper-cholesterol?em\$.ti,ab.	142
4	hyper cholesterol?em\$.ti,ab.	142
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	63.908
6	famil\$.ti,ab.	949.514
7	type ii.ti,ab.	87.623
8	type 2.ti,ab.	169.847
9	homozyg\$.ti,ab.	88.765
10	6 OR 7 OR 8 OR 9	1.256.989
11	5 AND 10	11.574
12	exp hyperlipoprotein?emia type ii/	5.898
13	11 OR 12	13.123
14	htzFH.ti,ab.	3
15	htz FH.ti,ab.	1
16	htz-FH.ti,ab.	1
17	hmzFH.ti,ab.	2
18	hmz FH.ti,ab.	0
19	hmz-FH.ti,ab.	0
20	HoFH.ti,ab.	97
21	Ho-FH.ti,ab.	3
22	Ho FH.ti,ab.	3
23	14 OR 15 OR16 OR17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22	105
24	13 OR 23	13125
25	LDL-apheres\$.ti,ab.	1.011
26	LDL apheres\$.ti,ab.	1.011
27	\$apheresis.ti,ab.	9.652

28	apheres\$.ti,ab.	9.828
29	apheres\$.mp	12.828
30	plasmapheres\$.mp	30.006
31	exp plasma exchange/	28.351
32	exp hemofiltration/	6.359
33	25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32	46.909
34	24 AND 33	1077

Tabelle 4-89: Suchstrategie für weitere Untersuchungen in den Cochrane Libraries (LDL-Apherese)

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Libraries (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search)	
Datum der Suche	07.04.2015	
Zeitsegment	Keine Einschränkung auf ein Zeitsegment	
Suchfilter	Es wurde kein Filter für Studientypen verwendet	
#	Suchbegriffe [Title, Abstract, Keywords]	Ergebnis [Trials]
1	LDL-apheres*	74
2	LDL apheres*	93
3	apheresis	1.141
4	apheres*	525
5	plasmapheres*	378
6	“plasma exchange”	376
7	h*mofiltration	528
8	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7	1.925
9	hypercholesterol*	4636
10	hyper NEXT cholesterol*	11
11	hyper-cholesterol*	11
12	9 OR 10 OR 11	4.640
13	famil*	19.204
14	type NEXT ii	2.477
15	type NEXT 2	13.706
16	homozyg*	1.064
17	13 OR 14 OR 15 OR 16	35.069
18	12 AND 17	952
19	hyperlipoprotein*mia NEXT type NEXT ii	369
20	18 OR 19	1.055

21	htzFH	0
22	hmzFH	0
23	HoFH	7
24	21 OR 22 OR 23	7
25	20 OR 24	1.055
26	8 AND 25	50 [Trials]

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lomitapid wurde in den Studienregistern EU Clinical Trials Register, [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), ICTRP und PharmNet.Bund vorgenommen. Es wurde lediglich nach der Intervention, nicht aber nach der Indikation gesucht, um die Sensitivität nicht einzuschränken.

Tabelle 4-90: Suche nach RCT im EU Clinical Trials Register

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	03.04.2015
Suchstrategie	Lomitapid OR Lomitapide OR Lojuxta OR Juxtapid OR AEGR-733 OR BMS201038
Treffer	4

Im EU-CTR wurden 4 Studien identifiziert, welche alle ausgeschlossen wurden, da keine RCT im Anwendungsgebiet vorlag. Für nähere Erläuterungen der Treffer siehe Beschreibung zu Tabelle 4-94, Anhang 4-B4 (Suche nach Studien für weitere Untersuchungen).

Tabelle 4-91: Suche nach RCT bei Clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov (Advanced search)
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	03.04.2015
Suchstrategie ¹	Lomitapid OR Lomitapide OR Lojuxta OR Juxtapid OR AEGR-733 OR BMS201038
Treffer	17
¹⁾ Um die Suchstrategie konsistent zu den Suchstrategien der anderen Studienregister zu halten, wurde nach allen synonymen Bezeichnungen des Wirkstoffs Lomitapid gesucht, obwohl „Juxtapid“, „AEGR 733“ und „BMS201038“ bei clinicaltrials.gov bereits in der automatischen Synonymsuche zu „Lomitapide“ enthalten sind.	

Es wurden 17 Studien bei Clinicaltrials.gov identifiziert, diese wurden alle ausgeschlossen, da keine RCT im Anwendungsgebiet bei zulassungskonformer Anwendung von Lomitapid vorlagen. Für nähere Erläuterungen siehe Beschreibung zu Tabelle 4-95, Anhang 4-B4 (Suche nach Studien für weitere Untersuchungen).

Tabelle 4-92: Suche nach RCT bei der ICTRP

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	03.04.2015
Suchstrategie	Lomitapid OR Lomitapide OR Lojuxta OR Juxtapid OR AEGR-733 OR BMS201038
Treffer	21 Treffer für 19 Studien

Zwei der 19 Treffer für klinische Studien der ICTRP waren Dubletten und wurden ausgeschlossen. Die verbliebenen 17 Studien wurden ausgeschlossen, da keine RCT im Anwendungsgebiet bei zulassungskonformer Anwendung von Lomitapid vorlagen. Für nähere Erläuterungen siehe Beschreibung zu Tabelle 4-96, Anhang 4B4 (Suche nach Studien für weitere Untersuchungen).

Tabelle 4-93: Suche nach RCT bei PharmNet.Bund

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/
Datum der Suche	03.04.2015
Suchstrategie	Lomitapide [Active Substance] OR Lojuxta [Active Substance] OR Juxtapid OR AEGR-733 [Active Substance] OR BMS201038 [Active Substance] OR Lomitapid? [Title] OR Lojuxta [Title] OR Juxtapid OR AEGR-733 [Title]
Treffer	0

Es wurden keine Treffer bei der Suche bei PharmNet.Bund erzielt.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend, es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend, es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen***Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel***

Die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lomitapid wurde in den Studienregistern EU Clinical Trials Register, clinicaltrials.gov, ICTRP und PharmNet.Bund vorgenommen (s. Anhang 4-B1). Hierbei wurde die Suche nicht hinsichtlich des Studientyps eingeschränkt, daher wurde keine zweite Suche nach Studien für weitere Untersuchungen vorgenommen.

Bei der Suche wurde lediglich nach der Intervention, nicht aber nach der Indikation gesucht, um die Sensitivität der Suchstrategie nicht unnötig einzuschränken, zumal von einer überschaubaren Anzahl an Treffern ausgegangen wird. Die Kriterien zum Ein- und Ausschluss von Studien sind in Abschnitt 4.2.2 dargelegt.

Tabelle 4-94: Suche nach weitere Untersuchungen im EU Clinical Trials Register (Lomitapid)

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	03.04.2015
Suchstrategie	Lomitapid OR Lomitapide OR Lojuxta OR Juxtapid OR AEGR-733 OR BMS201038
Treffer	4

Im EU Clinical Trials Register wurden die Phase 3-Zulassungsstudie AEGR-733-005/UP1002 und deren Extensionsstudie AEGR-733-012 identifiziert und eingeschlossen.

AEGR-733-023 ist hingegen eine Studie mit japanischen und kaukasischen Personen mit erhöhtem LDL-C und AEGR-733-026 eine Phase 1-Studie an gesunden Personen zur Bestimmung der Pharmakokinetik von Lomitapid. Diese Studien wurden ausgeschlossen, da sie nicht im Anwendungsgebiet HoFH durchgeführt wurden (A1).

Tabelle 4-95: Suche nach weitere Untersuchungen bei Clinicaltrials.gov (Lomitapid)

Studienregister	clinicaltrials.gov (Advanced Search)
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	03.04.2015
Suchstrategie¹	Lomitapid OR Lomitapide OR Lojuxta OR Juxtapid OR AEGR-733 OR BMS201038
Treffer	17
¹⁾ Um die Suchstrategie konsistent zu den Suchstrategien der anderen Studienregister zu halten, wurde nach allen synonymen Bezeichnungen des Wirkstoffs Lomitapid gesucht, obwohl „Juxtapid“, „AEGR 733“ und „BMS201038“ bei clinicaltrials.gov bereits in der automatischen Synonymsuche zu „Lomitapide“ enthalten sind.	

Es wurden 17 Studien bei Clinicaltrials.gov identifiziert.

Die Phase 2-Studie UP1001 wurde mit sechs HoFH-Patienten durchgeführt, sie wurde aber auf Grund der nicht zulassungskonformen Anwendung von Lomitapid ausgeschlossen (A2). Vier der sechs Patienten wurden außerdem in die Phase 3-Studie AEGR-733-005/UP1002 aufgenommen. Diese Studie wurde, ebenso wie deren Extensionsstudie AEGR-733-012, bereits über EU-CTR identifiziert und eingeschlossen.

Die folgenden Studien wurden nicht im Anwendungsgebiet HoFH durchgeführt (A1): AEGR-733-001 untersucht die Kombination der Anwendung von Lomitapid mit Ezetemib an Patienten mit moderater Hypercholesterinämie, AEGR-733-002 untersucht die Pharmakokinetik von Lomitapid an gesunden Personen, wohingegen AEGR-733-003 die Kombination von Lomitapid und Atorvastatin an Patienten mit moderater Hypercholesterinämie untersucht. AEGR-733-004 wurde an Personen mit erhöhten LDL-C-Werten sowie Leberfetterhöhung durchgeführt und AEGR-733-006 wurde ebenfalls an Patienten mit moderater Hypercholesterinämie. Während die Phase 1-Studie AEGR-733-023 den Vergleich von gesunden Kauasiern und Japanern mit erhöhtem LDL-C bei der Behandlung mit Lomitapid untersucht, wurden die Studien AEGR-733-26 und AEGR-733-32 an gesunden Personen durchgeführt.

AEGR-733-030 ist eine japanische Phase 3-Studie, die bis zum Zeitpunkt der Einreichung dieses Dossiers noch nicht beendet sein wird. Somit liegen keine Ergebnisse vor (A5).

AEGR-733-24 und AEGR-733-29 sind nach Zulassung begonnene Phase 1-Medikamenteninteraktionsstudien, die die Pharmakokinetik von Lomitapid bei gleichzeitiger Einnahme von Atorvastatin bzw. Ethinylestradiol/Norgestimat bei gesunden Personen untersuchen. Da diese beiden Studien vom G-BA in den tragenden Gründen des Beschlusses zur frühen Nutzenbewertung von Juni 2014 genannt wurden, werden sie hier nicht nach A1 (nicht HoFH) ausgeschlossen, sondern deren Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen unter weitere Untersuchungen dargestellt.

Die Einrichtung des weltweiten Registers AEGR-733-025 stellt eine Auflage der Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen dar. Daher werden die ersten Ergebnisse dieser für

mind. 10 Jahre bzw. zeitlich unbegrenzten Beobachtungsstudie unter weitere Untersuchungen dargestellt. Im Rahmen dieses Registers wurden ebenfalls die beiden Register AEGR-733-027 (Schwangerschaft im Rahmen der Lomitapid-Behandlung) und AEGR-733-028 (Atherosklerose bei Lomitapid-Behandlung) initiiert. Für diese liegen allerdings noch keine Ergebnisse vor, da noch keine Patienten eingeschlossen wurden.

Tabelle 4-96: Suche nach weitere Untersuchungen bei der ICTRP (Lomitapid)

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (Basic Search)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	03.04.2015
Suchstrategie	Lomitapid OR Lomitapide OR Lojuxta OR Juxtapid OR AEGR-733 OR BMS201038
Treffer	21 Treffer für 19 Studien

Unter den 19 gefundenen Studien waren zwei Dubletten, sodass 17 Studien verblieben. ICTRP bezieht seine Treffer aus den Registern clinicaltrials.gov und EU-CTR, sodass die Trefferzahl mit diesen übereinstimmt. Die Studien und deren Ausschlussgründe sind daher der Beschreibung zu Tabelle 4-95 zu entnehmen.

Tabelle 4-97: Suche nach weitere Untersuchungen bei PharmNet.Bund (Lomitapid)

Studienregister	Klinische Studien PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	03.04.2015
Suchstrategie	Lomitapid? [Active Substance] OR Lojuxta [Active Substance] OR Juxtapid OR AEGR-733 [Active Substance] OR BMS201038 [Active Substance] OR Lomitapid? [Title] OR Lojuxta [Title] OR Juxtapid OR AEGR-733 [Title]
Treffer	0

Die Suche bei dem Klinischen Studien Portal von PharmNet.Bund hat keine Treffer ergeben.

Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie LDL-Apherese

Da infolge der großen Trefferzahl in der bibliographischen Literaturrecherche hier ebenfalls von einer hohen Anzahl an Treffern auszugehen war, wurde die Suche auf LDL-Apherese beschränkt und nicht nach Plasmapherese und *Plasma exchange* bzw. Hemofiltration ausgeweitet.

Tabelle 4-98: Suche nach weitere Untersuchungen im EU Clinical Trials Register (LDL-Apherese)

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	05.04.2015
Suchstrategie	(LDL-apheres* OR “LDL apheresis”) AND ((hypercholesterol* AND (familial OR “type ii” OR homozygote OR homozygous)) OR “hyperlipoproteinemia type ii” OR hyperlipoprotein* OR HoFH)
Treffer	9

Keine der neun identifizierten Studien erfüllte die Einschlusskriterien (s. Anhang 4-D).

Tabelle 4-99: Suche nach weitere Untersuchungen bei Clinicaltrials.gov (LDL-Apherese)

Studienregister	clinicaltrials.gov (Advanced Search)
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	05.04.2015
Suchstrategie	(LDL-apheresis OR “LDL apheresis”) AND (((hypercholesterol OR hypercholesterolemia OR hypercholesterolaemia) AND (familial OR “type ii” OR homozygote OR homozygous)) OR “hyperlipoproteinemia type ii” OR hyperlipoproteinaemia OR HoFH)
Treffer	11

Keine der 11 identifizierten Studien erfüllte die Einschlusskriterien (s. Anhang 4-D).

Tabelle 4-100: Suche nach weitere Untersuchungen bei der ICTRP (LDL-Apherese)

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (Basic Search)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	06.04.2015
Suchstrategie	apheresis AND hypercholesterolemia
Treffer	15 Treffer für 12 Studien

Da eine detaillierte Suche beim Portal ICTRP (z. B. Nesting mittels Klammern) nicht möglich ist, wurde die Suche auf Apherese und Hypercholesterinämie beschränkt.

Zwei der 12 identifizierten Studien waren Dubletten. Keine der verbliebenen 10 Studien erfüllte die Einschlusskriterien (s. Anhang 4-D).

Tabelle 4-101: Suche nach weitere Untersuchungen bei PharmNet.Bund (LDL-Apherese)

Studienregister	Klinische Studien PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/
Datum der Suche	06.04.2015
Suchstrategie	apheres? [title] OR apheres? [active substance] OR apheres? [route of administration]
Treffer	5

Keiner der identifizierten Treffer war relevant, vier der fünf Treffer wurden außerdem bereits über andere Register identifiziert und ausgeschlossen (s. Anhang 4-D).

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

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

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

Nicht zutreffend, es wurden keine Dokumente im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend, es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend, es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen***Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel***

Nicht zutreffend, es wurden keine Dokumente im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie LDL-Apherese

Tabelle 4-102: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Publikationen aus der bibliographischen Literaturrecherche zur Evidenz von „LDL-Apherese“

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
1	Alfano G, Salera P, Rossi PL (1986): Effectiveness of association of plasma exchange and cholestyramine in treatment of homozygous familial hypercholesterolaemia. <i>Acta Medica Romana</i> ; 24:298-303.	A4: Case Report mit 1 Patienten
2	Bambauer R, Schiel R, Latza R, Schneidewind JM (1999): LDL-apheresis as long-term treatment in severe hyperlipidemia using differing methods. <i>ASAIO Journal</i> ; 45:408-12.	A1: 8 HoFH-Patienten von insgesamt 120 Patienten, aber keine separaten Daten für die HoFH-Patienten.
3	Bambauer R, Schneidewind JM, Latza R (1999): Apheresis technologies for prevention and regression of atherosclerosis: clinical results. <i>ASAIO Journal</i> ; 45:403-7.	A1: 3 HoFH-Patienten von insgesamt 34 Patienten, aber keine separaten Daten für die HoFH-Patienten.
4	Blaha M, Zadak Z, Blaha V, Andrys C, Havel E, Vyroubal P, et al. (2009): Extracorporeal LDL cholesterol elimination (25 years of experience in CZ). <i>Atherosclerosis Supplements</i> ; 10:17-20.	A1: 3 HoFH-Patienten von insgesamt 12 Patienten, aber keine separaten Daten für die HoFH-Patienten.
5	Crossley J, Jones M, Spragg SP, Noble N, Slack J, Smethurst PR, et al. (1981): Measurements of molecular weights of low-density lipoprotein (LDL) from homozygotes for familial hypercholesterolemia and controls. <i>Biochemical Medicine</i> ; 26:47-59.	A1: Nur 1 erwachsene HoFH-Patienten
6	Dairou F, Rottembourg J, Truffert J, Assogba U, Bruckert E, de Gennes JL, et al. (1988): Plasma exchange treatment for severe familial hypercholesterolemia: a comparison of two different techniques. <i>Beiträge zur Infusionstherapie</i> ; 23:152-9.	A3: Baseline-Werte nur für mit Plasmapherese behandelte Patienten vorhanden (n = 7), nicht aber für die mit LDL-Apherese behandelten Patienten (n = 3)
7	Derfler K, Tauschitz H, Loschenbrand A, Simhandl I, Schmidt P, Hysek H, et al. (1995): LDL-immunapheresis: A novel therapeutic procedure for dialysis units. <i>EDTNA-ERCA Journal</i> ; 21:2-4.	A1: 2 von 16 Patienten HoFH, keine separaten Daten für HoFH
8	Derfler K, Goldammer A (2001): Combined LDL-apheresis and statin treatment in homozygous and heterozygous familial hyperlipoproteinaemia. <i>Journal of Clinical and Basic Cardiology</i> ; 4:139-44.	A3: Langzeit-Apherese-Behandlung, ohne Baseline-Wert zur Beurteilung des LDL-C-Wertes vor Beginn der Apherese-Behandlung; keine unerwünschten Ereignisse berichtet
9	Di Minno G, Cerbone AM, Tartarone A, Pagano A, Soriente L, Albisinni R, et al. (1993): Fibrinolytic, platelet and monocyte variables in homozygous familial hypercholesterolemia. The effect of a regular plasma cholesterol removal by LDL-apheresis. <i>Fibrinolysis</i> ; 7:63-4.	A5: Keine Zusatzinformationen, Doppelung der Ergebnisse zu Di Minno et al., 1990 [60]
10	Durst R, Rund D, Schurr D, Eliav O, Ben-Yehuda D, Shpizen S, et al. (2002): One year experience with a low density lipoprotein apheresis system. <i>Israel Medical Association Journal: Imaj</i> ; 4:677-80.	A1: 3 HoFH-Patienten von insgesamt 13 Patienten, aber keine separaten Daten für die HoFH-Patienten.

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
11	Eisenhauer T, Schuff-Werner P, Armstrong VW, Talartschik J, Scheler F, Seidel D (1987): Long-term experience with the HELP system for treatment of severe familial hypercholesterolemia. ASAIO Transactions; 33:395-7.	A1: 1 HoFH-Patient von insgesamt 10 Patienten und dieser war < 18 Jahre alt.
12	Gagne C, Gaudet D, Bruckert E (2002): Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Circulation; 105:2469-75.	A2: Ein Teil der Patienten erhielt Apherese; es wurde aber kein Vergleich von vor und nach Apherese vorgenommen, somit sind keine Daten vorhanden.
13	Genest J, Jr., Lavoie MA (1999): Homozygous familial hypercholesterolemia. New England Journal of Medicine; 341:490.	A4: Case Report, nur 1 HoFH-Patient
14	Goldammer A, Wiltchnig S, Heinz G, Jansen M, Stulnig T, Horl WH, et al. (2002): Atorvastatin in low-density lipoprotein apheresis-treated patients with homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia. Metabolism: Clinical & Experimental; 51:976-80.	A2: Keine Baseline-Werte ohne LDL-Apherese-Behandlung, somit kein Vergleich mit und ohne LDL-Apherese möglich und kein Effekt der LDL-Apherese-Behandlung ermittelt.
15	Grutzmacher P, Landgraf H, Esser R, Okon J, Vlachoianis J, Ehrly AM, et al. (1990): In vivo rheologic effects of lipid apheresis techniques: comparison of dextran sulfate LDL adsorption and heparin induced LDL precipitation. ASAIO Transactions; 36:M327-30.	A1: Nicht angegeben, ob HoFH-Patienten („Patienten mit koronarer Herzkrankheit auf Grund von familiärer Hypercholesterinämie“)
16	Hahnel D, Thiery J, Brosche T, Engelmann B (1999): Role of plasmalogens in the enhanced resistance of LDL to copper-induced oxidation after LDL apheresis. Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology; 19:2431-8.	A1: Nicht angegeben, ob HoFH-Patienten („Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie“)
17	Health Quality Ontario (2007): Low-density lipoprotein apheresis: an evidence-based analysis. Ontario Health Technology Assessment Series; 7:1-101.	A5: Keine Primärdaten (HTA)
18	Herrera CJ, Frazin LJ, Dau PC, DeFrino P, Stone NJ, Mehlman DJ, et al. (1994): Atherosclerotic plaque evolution in the descending thoracic aorta in familial hypercholesterolemic patients. A transesophageal echo study. Arteriosclerosis & Thrombosis; 14:1723-9.	A1: Nur 1 HoFH-Patient (insg. 8 Patienten)
19	Hollman G, Ek AC, Olsson AG (2004): Only one of four patients with familial hypercholesterolaemia reach cholesterol treatment goals in primary prevention. Journal of Internal Medicine; 256:176-7.	A5: Keine Primärdaten (Letter)
20	Hudgins LC, Kleinman B, Scheuer A, White S, Gordon BR (2008): Long-term safety and efficacy of low-density lipoprotein apheresis in childhood for homozygous familial hypercholesterolemia. American Journal of Cardiology; 102:1199-204.	A1: HoFH-Patienten < 18 Jahre bei Beginn der Apherese-Behandlung
21	Julius U, Taseva K, Fischer S, Passauer J, Bornstein SR (2013): Current situation of lipoprotein	A1: Nicht angegeben, ob HoFH-Patienten

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
	apheresis in Saxony. Atherosclerosis Supplements; 14:51-5.	
22	Keller C (2009): LDL-apheresis in homozygous LDL-receptor-defective familial hypercholesterolemia: the Munich experience. Atherosclerosis Supplements; 10:21-6.20	A1: 11 von 16 Patienten < 18 Jahre
23	Koziolek MJ, Hennig U, Zapf A, Bramlage C, Grupp C, Armstrong VW, et al. (2010): Retrospective analysis of long-term lipid apheresis at a single center. Therapeutic Apheresis and Dialysis; 14:143-52.	A1: Nur 2 HoFH-Patienten von insg. 37 Patienten, keine separaten Daten für die HoFH-Patienten
24	Krebs A, Krebs K, Keller F (2004): Retrospective comparison of 5 different methods for long-term LDL-apheresis in 20 patients between 1986 and 2001. International Journal of Artificial Organs; 27:137-48.	A1: 3 von 20 Patienten HoFH, keine separaten Daten für HoFH
25	Legallais C, Moriniere P, Fournier A, Jaffrin MY (1996): Pulsed flow cascade filtration: Long-term experience in low density lipoprotein and lipoprotein a removal. ASAIO Journal; 42:M463-M7.	A1: Nicht angegeben, ob HoFH-Patienten
26	Lui M, Garberich R, Strauss C, Davin T, Knickelbine T (2014): Usefulness of lipid apheresis in the treatment of familial hypercholesterolemia. Journal of Lipids; 2014:864317.	A1: 2 von 11 Patienten potentiell HoFH, aber keine separaten Daten für diese Patienten
27	Mabuchi H, Koizumi J, Michishita I, Takeda M, Kajinami K, Fujita H, et al. (1988): Effects on coronary atherosclerosis of long-term treatment of familial hypercholesterolemia by LDL-apheresis. Beitrage zur Infusionstherapie = Contributions to infusion therapy; 23:87-96.	A1: 5 von 168 Patienten HoFH, aber keine separaten Daten für HoFH
28	Makino H, Harada-Shiba M (2003): Long-term effect of low-density lipoprotein apheresis in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Therapeutic Apheresis & Dialysis: Official Peer-Reviewed Journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy; 7:397-401.	A5: Keine Primärdaten
29	Marais AD, Naoumova RP, Firth JC, Penny C, Neuwirth CK, Thompson GR (1997): Decreased production of low density lipoprotein by atorvastatin after apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia. Journal of Lipid Research; 38:2071-8.	A3: Akute Reduktion des LDL-C durch Apherese, aber keine Langzeitdaten gezeigt.
30	Marais AD, Raal FJ, Stein EA, Rader DJ, Blasetto J, Palmer M, et al. (2008): A dose-titration and comparative study of rosuvastatin and atorvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. Atherosclerosis; 197:400-6.	A2: Apherese nicht als Intervention, sondern Vergleich zwischen Atorvastatin- und Rosuvastatin-Behandlung
31	Marais AD, Wood L, Firth JC, Hall JM, Jacobs P	A2: Nur akute Reduktion des LDL-C direkt nach

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
	(1993): Plasma exchange for homozygous familial hypercholesterolaemia: the Cape Town experience. Transfusion Science; 14:239-47.	Apherese angegeben, außerdem Plasmapherese.
32	Masaki N, Tatami R, Kumamoto T, Izawa A, Shimada Y, Takamatsu T, et al. (2005): Ten-year follow-up of familial hypercholesterolemia patients after intensive cholesterol-lowering therapy. International Heart Journal; 46:833-43.	A1: Nicht ersichtlich, ob HoFH („familiäre Hypercholesterinämie“)
33	Matsunaga T, Takasaki S, Masakane I, Okazaki M, Tomoike H (2004): Changes in lipoprotein profile after selective LDL apheresis. Internal Medicine; 43:760.	A2: Nur akute Reduktion des LDL-C direkt nach Apherese angegeben.
34	Matsuzaki M, Hiramori K, Imaizumi T, Kitabatake A, Hishida H, Nomura M, et al. (2002): Intravascular ultrasound evaluation of coronary plaque regression by low density lipoprotein-apheresis in familial hypercholesterolemia: the Low Density Lipoprotein-Apheresis Coronary Morphology and Reserve Trial (LACMART). Journal of the American College of Cardiology; 40:220-7.	A1: HeFH
35	Meier P, Blanc E (2000): Long-term efficacy of lipoprotein apheresis in homozygous familial hypercholesterolaemia. Nephrology Dialysis Transplantation; 15:738-40.	A4: Case Report, nur 1 Patient
36	Naito C, Yamamoto A, Saito Y, Muto E, Nishide T, Shinomiya M, et al. (1991): Long term effect of LDL apheresis in Japan. LDL Apheresis Study Group. Biomaterials, Artificial Cells, & Immobilization Biotechnology; 19:19-26.	A3: keine relevanten Endpunkte
37	Napoli C, Ambrosio G, Scarpato N, Corso G, Palumbo G, D'Armiento FP, et al. (1997): Decreased low-density lipoprotein oxidation after repeated selective apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia. American Heart Journal; 133:585-95.	A3: keine relevanten Endpunkte
38	Olbricht CJ, Schulzeck P (1991): LDL cholesterol apheresis by dextran sulfate cellulose adsorption. Long-term experience in patients with familial hypercholesterolemia. ASAIO Transactions; 37:M492-3.	A1: 2 von 5 Patienten HoFH, aber keine separaten Daten für HoFH vorhanden.
39	Parker TS (1994): Dextran-sulfate cellulose adsorption for lowering Lp[a]. Chemistry & Physics of Lipids; 67-68:331-8.	A2: nur akute LDL-C-Reduktion bei einmaliger LDL-Apherese
40	Richter WO, Donner MG, Schwandt P (1999): Three low density lipoprotein apheresis techniques in treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a long-term evaluation. Therapeutic Apheresis; 3:203-8.	A1: HeFH
41	Rubba P, Faccenda F, Di Somma S, Gnasso A, Scarpato N, Iannuzzi A, et al. (1993): Cerebral blood flow velocity and systemic vascular	A3: keine relevanten Endpunkte

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
	resistance after acute reduction of low-density lipoprotein in familial hypercholesterolemia. Stroke; 24:1154-61.	
42	Rubba P, Iannuzzi A, Postiglione A, Scarpato N, Montefusco S, Gnasso A, et al. (1990): Hemodynamic changes in the peripheral circulation after repeat low density lipoprotein apheresis in familial hypercholesterolemia. Circulation; 81:610-6.	A3: keine relevanten Endpunkte
43	Sachais BS, Katz J, Ross J, Rader DJ (2005): Long-term effects of LDL apheresis in patients with severe hypercholesterolemia. Journal of Clinical Apheresis; 20:252-5.	A1: nicht ersichtlich ob HoFH-Patienten
44	Scarpato N, Gnasso A, Nappi G, Falco C, Postiglione A, Formisano S, et al. (1991): Treatment of severe hypercholesterolaemia by LDL-apheresis. Biomaterials, Artificial Cells, & Immobilization Biotechnology; 19:53-60.	A1: 8 von 14 Patienten HoFH, keine separaten Daten für HoFH
45	Schaefer JR, Kurt B, Sattler A, Klaus G, Soufi M (2012): Pharmacogenetic aspects in familial hypercholesterolemia with the special focus on FHMarburg (FH p.W556R). Clinical Research in Cardiology Supplements; 7:2-6.	A2: Apherese nicht als Intervention
46	Schaumann D, Welch-Wichary M, Voss A, Schmidt H, Olbricht CJ (1996): Prospective cross-over comparisons of three low-density lipoprotein (LDL)-apheresis methods in patients with familial hypercholesterolaemia. European Journal of Clinical Investigation; 26:1033-8.	A1: Nicht ersichtlich ob HoFH ("familiäre Hypercholesterinämie")
47	Schmaldienst S, Banyai S, Stulnig TM, Heinz G, Jansen M, Horl WH, et al. (2000): Prospective randomised cross-over comparison of three LDL-apheresis systems in statin pretreated patients with familial hypercholesterolaemia. Atherosclerosis; 151:493-9.	A1: 3 von 8 Patienten HoFH, keine separaten Daten für HoFH
48	Schmitz SA, O'Regan DP, Fitzpatrick J, Neuwirth C, Potter E, Tosi I, et al. (2007): MRI at 3 Tesla detects no evidence for ischemic brain damage in intensively treated patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Neuroradiology; 49:927-31.	A3: Keine relevanten Endpunkte
49	Schuff-Werner P (2003): [Clinical long-term results of H.E.L.P.-apheresis]. Zeitschrift für Kardiologie; 92:III28-9.	A1: 19 % HoFH, keine separaten Daten für HoFH
50	Siami G, Hakim R (1990): Therapy of homozygous type IIA familial hypercholesterolemia using special on line plasma filter pheresis. Progress in Clinical & Biological Research; 337:209-12.	A4: Nur 1 erwachsener HoFH-Patient (von 2en)
51	Stefanutti C, Di Giacomo S, Vivencio A, Isacchi GC, Masella R, Caprari P, et al. (2001): Acute and long-term effects of low-density lipoprotein (LDL)-apheresis on oxidative damage to LDL and	A1: 9 von 14 Patienten HoFH, keine separaten Daten für HoFH

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
	reducing capacity of erythrocytes in patients with severe familial hypercholesterolaemia. Clinical Science; 100:191-8.	
52	Tavori H, Giunzioni I, Linton MF, Fazio S (2013): Loss of plasma proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) after lipoprotein apheresis. Circulation Research; 113:1290-5.	A2: Nur 1 Apherese-Behandlung (nur akute LDL-C-Reduktion)
53	Thompson J, Thompson PD (2006): A systematic review of LDL apheresis in the treatment of cardiovascular disease. Atherosclerosis; 189:31-8.	A5: Review
54	Thompson GR, Miller JP, Breslow JL (1985): Improved survival of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia treated with plasma exchange. British Medical Journal Clinical Research Ed; 291:1671-3.	A3: Keine relevanten Endpunkte/ keine Daten vor und nach Apherese
55	Thompson GR, Myant NB, Kilpatrick D (1980): Assessment of long-term plasma exchange for familial hypercholesterolaemia. British Heart Journal; 43:680-8.	A3: Keine relevanten Endpunkte
56	van Buuren F, Kreickmann S, Horstkotte D, Kottmann T, Mellwig KP (2012): HELP apheresis in hypercholesterolemia and cardiovascular disease: efficacy and adverse events after 8,500 procedures. Clinical Research in Cardiology Supplements; 7:24-30.	A1: Nicht ersichtlich ob HoFH ("familiäre Hypercholesterinämie")
57	Van Heyningen C (2011): Progressive vascular disease in homozygous familial hypercholesterolaemia despite apheresis and heart and liver transplantation. British Journal of Diabetes and Vascular Disease; 11:270-2.	A1: Patientin < 18 Jahre
58	Yokoyama S, Hayashi R, Satani M, Yamamoto A (1985): Selective removal of low density lipoprotein by plasmapheresis in familial hypercholesterolemia. Arteriosclerosis; 5:613-22.	A2: Plasmapherese

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

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

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

In der folgenden Tabelle finden sich die in Studienregistern identifizierten und ausgeschlossenen Studien. Wurden die gleiche Studie in unterschiedlichen Registern identifiziert, wird nur der Volltext eines einzigen Register hinterlegt. Dies ist in der Regel clinicaltrials.gov.

Tabelle 4-103: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studie	Studienregister-eintrag	Ausschlussgrund
1	Aegerion Pharmaceuticals (2003): UP1001 - Safety, Tolerability and Efficacy of Microsomal Triglyceride Protein (MTP) Inhibitor (NCT01556906). Stand des Eintrags: April 4, 2013 [Zugriff: 03.04.2015]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01556906 .	clinicaltrials.gov, ICTRP	A2, Lomitapid nicht in zugelassener Dosis angewandt A4, keine RCT
2	Aegerion Pharmaceuticals (2006): AEGR-733-001 - The Safety & Efficacy of Combination BMS-201038 (AEGR-733) & Ezetimibe vs. Monotherapy in Moderate Hypercholesterolemia (NCT00405067). Stand des Eintrags: January 15, 2014 [Zugriff: 03.04.2015]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00405067 .	clinicaltrials.gov, ICTRP	A1, kein HoFH sondern Patienten mit moderater Hypercholesterinämie
3	Aegerion Pharmaceuticals (2006): AEGR-733-002 - Pharmacokinetic Drug Interactions of AEGR-733 on Lipid-lowering Agents (NCT00359281). Stand des Eintrags: January 15, 2014 [Zugriff: 03.04.2015]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00359281 .	clinicaltrials.gov, ICTRP	A1, kein HoFH sondern gesunde Personen A4, keine RCT
4	Aegerion Pharmaceuticals (2007): AEGR-733-003 - AEGR-733 and Atorvastatin 20 mg vs. Monotherapy in Moderate Hypercholesterolemia (NCT00474240). Stand des Eintrags: January 15, 2014 [Zugriff: 03.04.2015]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00474240 .	clinicaltrials.gov, ICTRP	A1, kein HoFH sondern Patienten mit moderater Hypercholesterinämie
5	Aegerion Pharmaceuticals (2007): AEGR-733-004 - Evaluate Low Doses of AEGR-733 on Hepatic Fat Accumulation by MRS (NCT00559962). Stand des Eintrags: January 15, 2014 [Zugriff: 03.04.2015]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00559962 .	clinicaltrials.gov, ICTRP	A1, kein HoFH sondern Patienten mit erhöhten LDL-C-Werten und erhöhtem Leber-Fett
6	Aegerion Pharmaceuticals (2007): AEGR-733-005/UP1002 - A Safety and Efficacy Study of AEGR-	clinicaltrials.gov, ICTRP (2x),	A4, keine RCT

Nr.	Studie	Studienregister-eintrag	Ausschlussgrund
	733 to Treat Homozygous Familial Hypercholesterolemia (FH) (NCT00730236). Stand des Eintrags: January 15, 2014 [Zugriff: 03.04.2015]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00730236 .	EU Clinical Trials Register	
7	Aegerion Pharmaceuticals (2008): AEGR-733-006 - Evaluate Safety and Efficacy of AEGR-733 and Atorvastatin vs Atorvastatin Monotherapy in Hypercholesterolemia (NCT00690443). Stand des Eintrags: April 4, 2013 [Zugriff: 03.04.2015]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00690443 .	clinicaltrials.gov, ICTRP	A1, kein HoFH sondern Patienten mit moderater Hypercholesterinämie
8	Aegerion Pharmaceuticals (2009): AEGR-733-012 - Long Term, Follow-on Study of Lomitapide in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia (NCT00943306). Stand des Eintrags: March 26, 2015 [Zugriff: 03.04.2015]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00943306 .	clinicaltrials.gov, ICTRP (2x), EU Clinical Trials Register	A4, keine RCT
9	Aegerion Pharmaceuticals (2012): AEGR-733-023 - Phase I Study of the Safety, Tolerability, PK & PD of Lomitapide in Japanese and Caucasian Subjects With Elevated LDL-C (NCT01760187). Stand des Eintrags: January 21, 2014 [Zugriff: 03.04.2015]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01760187 .	clinicaltrials.gov, ICTRP, EU Clinical Trials Register	A1, kein HoFH sondern gesunde Personen mit erhöhtem LDL-C
10	Aegerion Pharmaceuticals (2014): AEGR-733-024 - Evaluate the Effect of Atorvastatin on the Pharmacokinetics of Lomitapide in Healthy Subjects (NCT02080455). Stand des Eintrags: March 23, 2015 [Zugriff: 03.04.2015]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02080455 .	clinicaltrials.gov, ICTRP	A1, kein HoFH sondern gesunde Personen
11	Aegerion Pharmaceuticals (2014): AEGR-733-025 - LOWER: Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (NCT02135705). Stand des Eintrags: May 8, 2014 [Zugriff: 03.04.2015]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135705 .	clinicaltrials.gov, ICTRP	A4, keine RCT sondern eine Beobachtungsstudie
12	Aegerion Pharmaceuticals (2013): AEGR-733-026 - Study to Determine the Intra-subject Variability of Pharmacokinetics of Lomitapide in Healthy Subjects (NCT01915771). Stand des Eintrags: June 23, 2014 [Zugriff: 03.04.2015]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01915771 .	clinicaltrials.gov, ICTRP, EU Clinical Trials Register	A1, kein HoFH sondern gesunde Personen A4, keine RCT
13	Aegerion Pharmaceuticals (2014): AEGR-733-027 - Global Lomitapide Pregnancy Exposure Registry (NCT02399839). Stand des Eintrags: March 23, 2015 [Zugriff: 03.04.2015]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02399839 .	clinicaltrials.gov, ICTRP	A4, keine RCT
14	Aegerion Pharmaceuticals (2015): AEGR-733-028 - Effects of Lomitapide on Carotid and Aortic Atherosclerosis (NCT02399852). Stand des Eintrags: March 25, 2015 [Zugriff: 03.04.2015]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02399852 .	clinicaltrials.gov, ICTRP	A4, keine RCT
15	Aegerion Pharmaceuticals (2014): AEGR-733-029 - Evaluate the Effect of Ethinyl Estradiol/Norgestimate on the Pharmacokinetics of Lomitapide in Healthy Female Subjects (NCT02080468). Stand des Eintrags: March 23, 2015 [Zugriff: 03.04.2015]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02080468 .	clinicaltrials.gov, ICTRP	A1, kein HoFH sondern gesunde Personen

Nr.	Studie	Studienregister-eintrag	Ausschlussgrund
16	Aegerion Pharmaceuticals (2014): AEGR-733-030 - Efficacy and Safety of Lomitapide in Japanese Patients With HoFH on Concurrent Lipid-Lowering Therapy (NCT02173158). Stand des Eintrags: March 23, 2015 [Zugriff: 03.04.2015]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02173158 .	clinicaltrials.gov, ICTRP	A4, keine RCT A5, laufende Studie, keine Ergebnisse verfügbar
17	Aegerion Pharmaceuticals (2013): AEGR-733-032 - A Comparative Bioavailability Study of Lomitapide 20 mg Intact vs Sprinkled (NCT02044419). Stand des Eintrags: January 22, 2014 [Zugriff: 03.04.2015]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044419 .	clinicaltrials.gov, ICTRP	A1, kein HoFH sondern gesunde Personen A4, keine RCT

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend, es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend, es wurde nicht nach nicht randomisierten vergleichenden Studien gesucht.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

In den folgenden Tabellen finden sich die in Studienregistern identifizierten und ausgeschlossenen Studien. Wurden die gleiche Studie in unterschiedlichen Registern identifiziert, wird nur der Volltext zu einem Register hinterlegt. Dies ist in der Regel clinicaltrials.gov.

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-104: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studie	Studienregister-eintrag	Ausschlussgrund
1	Aegerion Pharmaceuticals (2003): UP1001 - Safety, Tolerability and Efficacy of Microsomal Triglyceride Protein (MTP) Inhibitor (NCT01556906). Stand des Eintrags: April 4, 2013 [Zugriff: 03.04.2015]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01556906 .	clinicaltrials.gov, ICTRP	A2, Lomitapid nicht in zugelassener Dosis angewandt
2	Aegerion Pharmaceuticals (2006): AEGR-733-001 - The Safety & Efficacy of Combination BMS-201038 (AEGR-733) & Ezetimibe vs. Monotherapy in Moderate Hypercholesterolemia (NCT00405067). Stand des Eintrags: January 15, 2014 [Zugriff: 03.04.2015]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00405067 .	clinicaltrials.gov, ICTRP	A1, kein HoFH sondern Patienten mit moderater Hypercholesterinämie

Nr.	Studie	Studienregister-eintrag	Ausschlussgrund
3	Aegerion Pharmaceuticals (2006): AEGR-733-002 - Pharmacokinetic Drug Interactions of AEGR-733 on Lipid-lowering Agents (NCT00359281). Stand des Eintrags: January 15, 2014 [Zugriff: 03.04.2015]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00359281 .	clinicaltrials.gov, ICTRP	A1, kein HoFH sondern gesunde Personen
4	Aegerion Pharmaceuticals (2007): AEGR-733-003 - AEGR-733 and Atorvastatin 20 mg vs. Monotherapy in Moderate Hypercholesterolemia (NCT00474240). Stand des Eintrags: January 15, 2014 [Zugriff: 03.04.2015]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00474240 .	clinicaltrials.gov, ICTRP	A1, kein HoFH sondern Patienten mit moderater Hypercholesterinämie
5	Aegerion Pharmaceuticals (2007): AEGR-733-004 - Evaluate Low Doses of AEGR-733 on Hepatic Fat Accumulation by MRS (NCT00559962). Stand des Eintrags: January 15, 2014 [Zugriff: 03.04.2015]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00559962 .	clinicaltrials.gov, ICTRP	A1, kein HoFH sondern Patienten mit erhöhten LDL-C-Werten und erhöhtem Leber-Fett
6	Aegerion Pharmaceuticals (2008): AEGR-733-006 - Evaluate Safety and Efficacy of AEGR-733 and Atorvastatin vs Atorvastatin Monotherapy in Hypercholesterolemia (NCT00690443). Stand des Eintrags: April 4, 2013 [Zugriff: 03.04.2015]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00690443 .	clinicaltrials.gov, ICTRP	A1, kein HoFH sondern Patienten mit moderater Hypercholesterinämie
7	Aegerion Pharmaceuticals (2012): AEGR-733-023 - Phase I Study of the Safety, Tolerability, PK & PD of Lomitapide in Japanese and Caucasian Subjects With Elevated LDL-C (NCT01760187). Stand des Eintrags: January 21, 2014 [Zugriff: 03.04.2015]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01760187 .	clinicaltrials.gov, ICTRP, EU Clinical Trials Register	A1, kein HoFH sondern gesunde Personen mit erhöhtem LDL-C
8	Aegerion Pharmaceuticals (2013): AEGR-733-026 - Study to Determine the Intra-subject Variability of Pharmacokinetics of Lomitapide in Healthy Subjects (NCT01915771). Stand des Eintrags: June 23, 2014 [Zugriff: 03.04.2015]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01915771 .	clinicaltrials.gov, ICTRP, EU Clinical Trials Register	A1, kein HoFH sondern gesunde Personen
9	Aegerion Pharmaceuticals (2014): AEGR-733-027 - Global Lomitapide Pregnancy Exposure Registry (NCT02399839). Stand des Eintrags: March 23, 2015 [Zugriff: 03.04.2015]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02399839 .	clinicaltrials.gov, ICTRP	A5, laufende Studie, keine Ergebnisse verfügbar
10	Aegerion Pharmaceuticals (2015): AEGR-733-028 - Effects of Lomitapide on Carotid and Aortic Atherosclerosis (NCT02399852). Stand des Eintrags: March 25, 2015 [Zugriff: 03.04.2015]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02399852 .	clinicaltrials.gov, ICTRP	A5, laufende Studie, keine Ergebnisse verfügbar
11	Aegerion Pharmaceuticals (2014): AEGR-733-030 - Efficacy and Safety of Lomitapide in Japanese Patients With HoFH on Concurrent Lipid-Lowering Therapy (NCT02173158). Stand des Eintrags: March 23, 2015 [Zugriff: 03.04.2015]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02173158 .	clinicaltrials.gov, ICTRP	A5, laufende Studie, keine Ergebnisse verfügbar
12	Aegerion Pharmaceuticals (2013): AEGR-733-032 - A Comparative Bioavailability Study of Lomitapide 20 mg Intact vs Sprinkled (NCT02044419). Stand des Eintrags: January 22, 2014 [Zugriff: 03.04.2015]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044419 .	clinicaltrials.gov, ICTRP	A1, kein HoFH sondern gesunden Personen

Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie LDL-Apherese

Tabelle 4-105: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie LDL-Apherese

Nr.	Studie	Studienregister-eintrag	Ausschlussgrund
13	Emory University, Kaneka Pharma America (2011): IRB00044778, INFLAME_EUH - Effects of Low-density Lipoprotein (LDL) Apheresis on Inflammatory and Lipid Markers (NCT01138371). Stand des Eintrags: December 16, 2013 [Zugriff: 05.04.15]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01138371 .	clinicaltrials.gov, ICTRP	A1: Kein HoFH
14	Laval University (2013): APHERESE - Comparisons of Two Low-density Lipoprotein Apheresis Systems in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia (NCT02286596). Stand des Eintrags: November 5, 2014 [Zugriff: 05.04.15]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02286596 .	clinicaltrials.gov, ICTRP	A2 bzw A3: Nur 1x Apherese, Patienten werden bereits mit Apherese behandelt (kein Baseline-Wert), A5: Keine Ergebnisse
15	Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2015): R727-CL-1216 - Study of Alirocumab (REGN727/SAR236553) in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH) Undergoing Low-density Lipoprotein (LDL) Apheresis Therapy (NCT02326220). Stand des Eintrags: March 9, 2015 [Zugriff: 05.04.15]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02326220 .	clinicaltrials.gov, ICTRP, PharmNet.Bund	A1: HeFH
16	The Rogosin Institute (2010): 0912010770 - The Rogosin Institute Homozygous Familial Hypercholesterolemia Repository (NCT01109368). Stand des Eintrags: January 28, 2015 [Zugriff: 05.04.15]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01109368 .	clinicaltrials.gov	A5: Keine Ergebnisse
17	B. Braun Medical (1999): BBMI_HELP_Secura - Low-Density Lipoprotein (LDL) Apheresis Using H.E.L.P. Therapy (NCT00916643). Stand des Eintrags: January 29, 2014 [Zugriff: 05.04.15]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00916643 .	clinicaltrials.gov, ICTRP	A1: Kein HoFH
18	Oregon Health and Science University (2015): LDL Apheresis - Acute Microvascular Changes With LDL Apheresis (NCT02388633). Stand des Eintrags: March 13, 2015 [Zugriff: 05.04.15]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02388633 .	clinicaltrials.gov	A1: Kein HoFH
19	Charite University Berlin Germany (2010): ELAILa-01 - Randomized Controlled Trial of Lipid Apheresis in Patients With Elevated Lipoprotein(a) (NCT01064934). Stand des Eintrags: December 5, 2013 [Zugriff: 05.04.15]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01064934 .	clinicaltrials.gov	A1: Kein HoFH
20	Fresenius Medical Care Deutschland GmbH (2012): TA-DALI-MONET-01-D - Safety and Efficacy of the DALI LDL-adsorber and MONET Lipoprotein Filter (NCT01753232). Stand des Eintrags: December 20, 2013 [Zugriff: 05.04.15]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01753232 .	clinicaltrials.gov	A1: Kein HoFH
21	AstraZeneca (2014): D3561C00004 - A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rosuvastatin in Children and	clinicaltrials.gov, EU-CTR	A2: Keine Apherese

Nr.	Studie	Studienregister-eintrag	Ausschlussgrund
	Adolescents With Homozygous Familial Hypercholesterolemia (NCT02226198). Stand des Eintrags: January 29, 2015 [Zugriff: 05.04.2015]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02226198 .		
22	Aegerion Pharmaceuticals (2009): AEGR-733-012 - Long Term, Follow-on Study of Lomitapide in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia (NCT00943306). Stand des Eintrags: March 26, 2015 [Zugriff: 05.04.2015]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00943306 .	clinicaltrials.gov	A2: Lomitapide
23	Aegerion Pharmaceuticals (2014): AEGR-733-030 - Efficacy and Safety of Lomitapide in Japanese Patients With HoFH on Concurrent Lipid-Lowering Therapy (NCT02173158). Stand des Eintrags: March 23, 2015 [Zugriff: 05.04.15]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02173158 .	clinicaltrials.gov	A1: Kein HoFH
24	Ludwig-Maximilians-University of Munich (2012): Mica - Effect of Mipomersen on LDL-Cholesterol Levels in Patients With Severe LDL-Hypercholesterolemia and Atherosclerosis Treated by Regular LDL-Apheresis (NCT01598948). Stand des Eintrags: 19 February 2015 [Zugriff: 06.04.2015]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01598948 .	EU-CTR, ICTRP, PharmNet.Bund	A1: Kein HoFH
25	Azienda Ospedaliera Di Bologna Policlinico (2012): Plerixafor-MM02 - Plerixafor MM02 - Plerixafor plus G-CSF after chemotherapy for the mobilization of Peripheral Blood Stem Cells (PBSCs) in Multiple Myeloma (MM) patients undergoing Autologous Stem Cell Transplantation (2010-023029-39). Stand des Eintrags: nicht bekannt [Zugriff: 05.04.15]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023029-39 .	EU-CTR	A1: Kein HoFH
26	Genzyme Europe (2007): Amd3100-Eu23 - A Multicenter, Randomized, Comparative, Patient-blinded Study to Evaluate the Safety and Efficacy of G-CSF Alone Versus AMD3100 (240 µg/kg) Added to a G-CSF Mobilization Regimen in Adult Patients w (2006-004247-29). Stand des Eintrags: nicht bekannt [Zugriff: 05.04.15]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004247-29 .	EU-CTR	A1: Kein HoFH
27	Hovon Foundation (2011): Hovon 107 - The feasibility and efficacy of subcutaneous and intravenous Plerixafor for mobilization of peripheral blood stem cells in allogeneic HLA-identical sibling donors: a randomized phase II study (2010-023436-16). Stand des Eintrags: nicht bekannt [Zugriff: 05.04.15]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023436-16 .	EU-CTR	A1: Kein HoFH
28	Genzyme Europe (2008): Moz008-08 - Plerixafor and G-CSF for the Mobilisation of Peripheral Blood Stem Cells for Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL), Hodgkin's Disease	EU-CTR	A1: Kein HoFH

Nr.	Studie	Studienregister-eintrag	Ausschlussgrund
	(HD) or Multiple M (2008-000689-21). Stand des Eintrags: nicht bekannt [Zugriff: 05.04.15]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000689-21 .		
29	Radboud University Medical Centre (2014): NaturalDCformCRPC - A randomized phase IIa study: natural dendritic cells for immunotherapy of chemo-naive metastatic castration-resistant prostate cancer patients (2012-002531-29). Stand des Eintrags: nicht bekannt [Zugriff: 05.04.15]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002531-29 .	EU-CTR	A1: Kein HoFH
30	Kiadis Pharma Netherlands (2010): Cr-Air-004 - An open-label, uncontrolled, multicenter, multinational study on the efficacy and safety of administration of donor lymphocytes depleted of alloreactive T-cells (ATIR), through the use of TH9402 an (2008-008198-73). Stand des Eintrags: nicht bekannt [Zugriff: 05.04.15]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008198-73 .	EU-CTR	A1: Kein HoFH
31	Technische Universität München (2010): Mo-90020714 - Pilot study - sequential combination therapy using selective immunoglobulin apheresis and omalizumab in patients with severe atopic dermatitis and elevated total IgE levels (2009-014582-51). Stand des Eintrags: nicht bekannt [Zugriff: 05.04.15]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014582-51 .	EU-CTR, PharmNet.Bund	A1: Kein HoFH
32	Kanazawa University Hospital (2014): JPRN-UMIN000014875 - LDL cholesterol apheresis treatment for diabetic nephropathy with severe urinary protein: a multicenter prospective study (JPRN-UMIN000014875). Stand des Eintrags: 13 October 2014 [Zugriff: 06.04.2015]. URL: http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm ; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014875 .	ICTRP	A1: Kein HoFH
33	Universita di Verona (2012): MZentiPTX3 - Effect of LDL-apheresis on Pentraxin3 Plasma Levels in Hypercholesterolemic Patients With Coronary Artery Disease (NCT01678521). Stand des Eintrags: 19 February 2015 [Zugriff: 06.04.2015]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01678521 .	ICTRP	A1: Kein HoFH, A3: keine relevanten Endpunkte
34	Genzyme (2008): 2008-006020-53;Mipo3500108 - A Prospective Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of Mipomersen in Patients With Severe Hypercholesterolemia on a Maximally Tolerated Lipid-Lowering Regimen and Who Are Not on Apheresis (NCT00794664). Stand des Eintrags: 19 February 2015 [Zugriff: 06.04.2015]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00794664 .	ICTRP, PharmNet.Bund	A2: Keine Apherese
35	B. Braun Medical (2007): LDLc-A-US2-0406 - Randomized Multicenter Crossover Study to Compare the	ICTRP	A1: Kein HoFH A3/A5: Ergebnisse nur

Nr.	Studie	Studienregister-eintrag	Ausschlussgrund
	Plasmat® Futura Heparin Induced Extracorporeal Lower Density Lipo-Protein (LDL) Precipitation (H.E.L.P.) Apheresis System to the Approved Secura System in the Reduction of LDL-c in Patients With Hypercholesterolemia (NCT00526058). Stand des Eintrags: 19 February 2015 [Zugriff: 06.04.2015]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00526058 .		für LDL-C-Reduktion nach einmaliger LDL-Aphese vorhanden
36	Patrick Moriarty M, FACP, FACC, (2007): 10282 - LDL Apheresis for the Treatment of Congestive Heart Failure (NCT00510601). Stand des Eintrags: 19 February 2015 [Zugriff: 06.04.2015]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00510601 .	ICTRP	A1: Kein HoFH
37	Genzyme Europe (2010): 2010-019340-40 - A Phase 1/2 Combined Dose Ranging and Randomised, Open-label, Comparative Study of the Efficacy and Safety of Plerixafor in Addition to Standard Regimens for Mobilisation of Haematopoietic Stem Cells into Peripheral Blood, and Subsequent Collection by Apheresis, Versus Standard Mobilisation Regimens Alone in Paediatric Patients, Aged 1 to <18 Years, with Solid Tumours Eligible for Autologous Transplants (NCT01288573). Stand des Eintrags: [Zugriff: 06.04.2015]. URL: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR_ .	PharmNet.Bund	A1: Kein HoFH

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-106 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 4-106 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AEGR-733-005/UP1002

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel dieser Studie war der Nachweis der Wirksamkeit des Wirkstoffs Lomitapid anhand der prozentualen Änderung des LDL-C bei maximal tolerierter Dosis von Baseline bis 26 Wochen nach Behandlung, in Kombination mit anderer lipidsenkender Therapie in Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH). Sekundäre Ziele waren die Bestimmung der prozentualen Änderung anderer Lipidparameter, der Langzeitsicherheit, der Änderung des hepatischen Fetts und der Pharmakokinetik von Lomitapid in Kombination mit anderer lipidsenkender Therapie in Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	AEGR-733-005/UP1002 ist eine prospektive, offene, einarmige Phase III-Studie mit einer Einführungsphase (Run-in) von 6 Wochen und einer darauffolgenden Wirksamkeitsphase von 26 Wochen und einer Sicherheitsphase (Safety) von 52 Wochen. Run-in-Phase In dieser 6-wöchigen Phase mussten die Patienten ihre individuelle lipidsenkende Therapie (medikamentös und/oder LDL-C-Apherese) stabil beibehalten, Änderungen waren nicht erlaubt. Wirksamkeitsphase In dieser 26-wöchigen Phase wurde die Behandlung mit Lomitapid begonnen und bis zu einer maximal tolerierten Dosis auftitriert. Die begleitende, individuelle lipidsenkende Therapie (medikamentös und/oder LDL-C-Apherese) wurde unverändert stabil beibehalten. Safety-Phase Während dieser Phase wurde die in der Wirksamkeitsphase bestimmte maximal tolerierte Lomitapid-Dosis beibehalten, konnte aber unter definierten Umständen gesenkt werden. Die individuelle Begleittherapie konnte nach Erreichen eines LDL-C-Zielwertes verändert werden.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn	Die ersten Patienten wurden 2007 in den USA unter Protokoll UP1002, Version 5 rekrutiert. Dieses Protokoll wurde bis 2008 auf

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	(z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Version 7 aktualisiert; diese Version entspricht Version 2 des Protokolls AEGR-733-005/UP1002 der Studienorte Südafrika, Kanada und Italien (unter Version 1 von AEGR-733-005/UP1002 wurden keine Patienten rekrutiert). Anschließend gab es noch Änderungen zu Version 8 und 9 von UP1002 bzw. Version 3 und 4 von AEGR-733-005/UP1002, hier unterschieden sich UP1002 und AEGR-733-005/UP1002 nicht. Amendment 1 (Januar 2008, UP1002) • Definition der Wirksamkeitsphase auf 26 Wochen und der Sicherheitsphase als Woche 26 bis 78. • Klarstellung, dass lipid-senkende Therapie sowohl Medikamente als auch LDL-Apherese darstellt • Spezifizierung, dass die Lipidlevel in Patienten, die mit LDL-Apherese behandelt werden, vor der LDL-Apherese ermittelt werden. • Klarstellung, dass das dritte Kriterium zur Diagnose von HoFH sich auf Total-Cholesterin- und Triglyzerid-Werte von unbehandelten Patienten bezieht • Löschen des Ausschlusskriteriums, das besagt, dass Patienten, welche HBeAg-positiv sowie HBV- oder HCV-DNA-positiv sind, ausgeschlossen werden. Dies wurde vorgenommen, da HBsAg und HepCAb adäquate Tests für den Ausschluss vom Hepatitis B oder C darstellen. • Hinzufügen von NMRS/MRT-Bestimmungen des hepatischen Fetts an Woche 0, 26, 56, 78 und 84. Ergebnisse des NMRS waren die primäre Bestimmung des Leberfettanteils. • Hinzufügen zusätzlicher Abbruch-Kriteriums für Lebertoxizität • Geänderte Leitlinien für Absetzen oder Änderungen der Dosis von Lomitapid, indem „Grade“ in „Level“ geändert wurde, um diese von den CTCAE-Kriterien abzugrenzen. Änderung des Alkaliphosphatase-Grenzwertes für Level 4 von > 3x ULN auf > 5x ULN. • Hinzufügen des Abbruchkriteriums Gewichtsverlust • Hinzufügen der Information möglicher Medikamenten-Interaktion mit Warfarin. Engere Überwachung von Patienten, die Warfarin erhalten. • Hinzufügen von Temperatur und Atmung als Teil der Überwachung der Vitalparameter. Amendment 2 (Mai 2008, UP1002) • Änderung der zu rekrutierenden Patientenzahl von „25“ auch „bis zu 25“ • Klarstellung des Zeitpunkts der Lipidmessungen als „relativ zur Apherese“, um sicherzustellen, dass das Lipidprofil zu jeder Messung am gleichen Zeitpunkt der Apherese-Rebound-Kurve stattfindet. • Klarstellung, dass die Lebersicherheit primär mittels Leberfunktionstests überwacht wird und dass die klinische Relevanz der Messung von Leberfett nicht klar verstanden ist.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Hinzufügen einer Untersuchung-2-Messung, um den Zeitpunkt als Beginn der Gabe von Nahrungsergänzungsmitteln festzuhalten. Dies beinhaltet eine zusätzliche Blutuntersuchung hinsichtlich fettlöslicher Vitamine, Fettsäuren und Osteocalcin vor Gabe der Ergänzungsmittel. - Entfernen der Gabe von Nahrungsergänzungsmitteln, wie Calcium und Vitamin D. - Klarstellung, dass in der Sicherheitsphase die Dosis nach Reduktion auf Grund von Toxizität nach dessen Abklingen wieder erhöht werden darf, allerdings nicht höher als die Maximaldosis der Wirksamkeitsphase. - Der „definitive“ Zusammenhang zwischen UEs und der Studienmedikation wurde hinzugefügt. - Klarstellung der Berichtsperiode für schwere UEs bis und inklusive der finalen Kontrolluntersuchung oder für 30 Tage nach finaler Studienmedikationsdosis bei Patienten, die die Studie vorher abgebrochen haben. Amendment 3 (Februar 2009, UP1002/AEGR-733-005/UP1002) - Hinzufügen von prozentualer Änderung des LDL-C zu den sekundären Studienzielen, inklusive prozentuale Änderung aller anderen Lipidparameter und Lipoproteine. - Einfügen optionaler Teilnahme an der Extensionsstudie AEGR-733-012. Die Patienten, die an der Extensionsstudie teilnehmen wollten, hatten als letzte Kontrolluntersuchung dieses Protokolls den Zeitpunkt Woche 78. - Zusätzliche Untersuchungszeitpunkte in Woche 31, 41 und 51, um Leberfunktionswerte häufiger zu überprüfen. - Hinzufügen, dass jegliche Level 4 Lebertoxizität sofort berichtet werden muss und betroffene Patienten an einen Hepatologen oder Gastroenterologen überwiesen werden müssen. - Patienten, die Level 3 Lebertoxizität zeigen, müssen an Woche 1 und 2 nach Erhöhung auf die Lomitapid-Dosis, die zur Toxizität führte, erneut auf ALT- und AST-Werte überprüft werden. Amendment 4 (Juni 2011, UP1002/AEGR-733-005/UP1002) - Hinzufügen, dass Patienten mit UEs, die auf die Behandlung zurückzuführen sind (TEAEs) und die nach Beenden der Studie noch vorlagen, bis zum vollständigen Verschwinden des Ereignisses oder bis es als stabil bewertet wird, weiter beobachtet werden.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: - Männer und Frauen > 18 Jahre - Diagnose von HoFH mittels mind. eines der folgenden Kriterien: - Dokumentierte, funktionale Mutation in beiden LDL-Rezeptor-Allelen oder Allelen, die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		nachweislich die Funktionalität des LDL-Rezeptors beeinflussen <u>ODER</u> ○ Hautfibroblasten-LDL-Rezeptor-Aktivität 20 % geringer als normal <u>ODER</u> ○ Total-Cholesterin > 500 mg/dL und Triglyzeride < 300 mg/dL <u>UND</u> beide Elternteile mit dokumentierten, unbehandelten Total-Cholesterin-Werten > 250 mg/dL • Der Patient hat verstanden und sich dazu einverstanden erklärt, dass die vorliegende lipid-senkende Medikation für ≥ 6 Wochen vor der Baseline-Untersuchung stabil sein muss und bis Studienwoche 26 stabil bleiben muss. Diese beinhalten, waren aber nicht darauf limitiert: Statine, Ezetimib, Nikotinsäure, Gallensäurebinder, Fibrate und LDL-Apherese. • Körpergewicht ≥ 40 kg und < 136 kg (auf Grund der MRT-Gewichtsgrenze) • Negativer Screening-Schwangerschaftstest, falls weiblich und gebärfähig (gebärfähige Frauen und alle Männer müssen eine medizinisch akzeptierte Form der Kontrazeption verwenden) • Patienten mussten damit einverstanden sein, sich allen für die Studie notwendigen Prozeduren zu fügen. Ausschlusskriterien: • Nicht-kontrollierte Hypertension, definiert als: systolischer Blutdruck > 180 mmHg, diastolischer Blutdruck > 95 mmHg unter Medikation. • Vorgeschichte einer chronischen Niereninsuffizienz (Serumkreatinin > 2,5 mg/dL). • Vorgeschichte einer Biopsie-bestätigten Zirrhose oder abnormale Leberfunktionstests bei Screening (AST oder ALT > 2x obere Grenze des Normalen und/oder Total-Bilirubin von > 1,5 mg/dL (25,7 µmol/L), es sei denn, der Patient hatte unkonjugierte Hyperbilirubinämie auf Grund vom Gilbert's Syndrom). • Vorliegen chronischer Hepatitis B, definiert als positiv für Hepatitis B-Oberflächen-Antigen (HBsAg). • Vorliegen chronischer Hepatitis C, definiert als positiv für Hepatitis C-Antikörper (HepCAb). • Jeglicher chirurgischer Eingriff < 3 Monate vor Screening-Untersuchung. • Vorliegen einer Herzinsuffizienz, definiert durch die New York Heart Association-Klassifizierung als funktionale Klasse III oder Klasse IV. • Frühere Organtransplantation. • Vorgeschichte eines bösartigen Tumors (ausgenommen Hautkrebs) innerhalb der letzten 3 Jahre. • Männer, die mehr als 2 alkoholische Getränke oder Frauen, die mehr als 1 alkoholisches Getränk pro Tag berichteten (1 Getränk = 12 oz Bier, 1 oz hochprozentiger Alkohol, 5 oz Wein).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Teilnahme an einer investigativen Medikamentenstudie innerhalb von 6 Wochen vor der Screening-Untersuchung. • Bekannte, signifikante gastrointestinale Darmerkrankungen oder Malabsorption, wie Reizdarmsyndrom oder chronische Pankreatitis, die die tägliche Einnahme pankreativer Enzyme bedarf. • Schwere oder instabile medizinische oder psychische Verfassung, die, nach Meinung des untersuchenden Arztes, die Sicherheit des Patienten oder die erfolgreiche Teilnahme an der Studie gefährden. • Bestimmte unzulässige Medikamente, die als potentiell leberschädigend bekannt sind, insbesondere solche, die mikro- oder makrovesikuläre Steatosis induzieren können. Dies schließt folgende Medikamente ein (keine vollständige Auflistung): Accutan, Amiodaron, schwere Acetaminophen-Einnahme (4 g/Tag > 3x jede Woche), Methotrexat, Tetrazykline und Tamoxifen. • Dokumentierte Diagnose einer der folgenden Lungenerkrankungen: ○ Asthma ○ Chronisch obstruktive Lungenerkrankung ○ Idiopathische Fibrose der Lunge • Dokumentierte Diagnose einer der folgenden Lebererkrankungen: ○ Nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) ○ Alkohollebersyndrom ○ Autoimmune Hepatitis ○ Primäre Gallenzirrhose ○ Primäre sklerosierende Gallengangsentzündung ○ Morbus Wilson ○ Hämochromatose ○ α-Anti-Trypsin-Defizienz • Derzeitige Behandlung mit Kortikosteroiden oder Betainen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde 2007 in den USA als Protokoll UP1002 unter „Investigational New Drug (IND) #77, 775 von Daniel J. Rader (MD der Universität von Pennsylvania, Philadelphia, PA) initiiert. Die IND wurde 2008 zu dem derzeitigen Sponsor, Aegerion Pharmaceuticals, transferiert und in weitere Länder expandiert. Verantwortlicher Medical Officer war Mark Sumeray, MD, MS, FRCS, Chief Medical Officer, Aegerion Pharmaceuticals. Die Studie wurde letztlich in den USA (7 Patienten, 24 %), in Kanada (5 Patienten, 17 %), in Südafrika (11 Patienten, 38 %) und in Italien (6 Patienten, 21 %) durchgeführt. Es gab folgende zentrale Labore: • zwei zentrale Labore (USA und EU) für Lipide, Chemie, Hämatologie und Urinanalyse-Proben (PPD Global Central Labs, USA sowie PPDF Cluster Parc, Belgien), • zwei zentrale Labore für Bestimmung der Fettsäure-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Werte (Mayo Clinic Department of Laboratory Medicine and Pathology und Cleveland Clinic, USA), • ein zentrales Labor für Osteocalcin-Werte (CCBR-Synarc, Frankreich) und • ein zentrales Labor für Biomarker für hepatische Entzündung und Fibrose (Pacific Biomarkers, Inc., USA). Darüber hinaus wurden folgenden Labore beauftragt: • Pharmakokinetisches Labor für die Analyse Pharmakokinetischer Proben (Covance Laboratories, Inc., USA) • Radiologisches Kern-Labor für die Sammlung und Beurteilung von NMRS und MRI (ACR Image Metrix, USA) • ECG Kern-Labor für die verblindete Beurteilung von ECGs für Interval-Messungen und morphologische Änderungen (iCardiac Technologies, USA)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Lomitapid-Mesilat-Kapseln (5 mg oder 20 mg) wurden mit Beginn der Wirksamkeitsphase einmal täglich allen Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, oral verabreicht. Die Behandlung wurde mit 5 mg/Tag für 2 Wochen begonnen und wurde anschließend in 4-Wochen-Intervallen über 10 mg/Tag und 20 mg/Tag bis zu 60 mg/Tag erhöht, sofern die Abbruch-Kriterien nicht zutrafen. In sehr seltenen Fällen konnten Patienten, die strenge Wirksamkeits- und Sicherheitskriterien erfüllten, die Dosis auf 80 mg erhöht werden: - ALT, AST und Gesamt-Bilirubin liegen im normalen Bereich an Untersuchungszeitpunkt 8 (z. B. nach 4 Wochen Behandlung mit 60 mg Lomitapid) (Ausnahme: Wenn der Bilirubin-Wert auf Grund von Gilbert's Syndrom oder Hämolyse mit anschließend normalem Wert erhöht war), - Patienten mit normalem oder unter normal liegendem Körpergewicht ($BMI \leq 24,9 \text{ kg/m}^2$) durften keinen Gewichtsverlust $\geq 3 \%$ aufweisen, gemessen an irgendeinem Zeitpunkt zwischen Besuch 4 bis 8 im Vergleich zu Besuch 3 <i>und</i> - LDL-C-Wert $> 200 \text{ mg/dL}$ an Besuch 8. Die Studienmedikation durfte bei Zutreffen folgender Kriterien gesenkt werden: Studienabbruch oder Dosisreduktion aufgrund von Hepatotoxizität <u>Biochemische Leitlinie: Protokolldefinierte Level 4 Hepatotoxizität:</u> Bei Erfüllung von einem oder mehreren der folgenden Kriterien wird die Medikation gestoppt und der Studiensponsor und das DSMB informiert. Außerdem wird empfohlen bei den entsprechenden Patienten eine Leberbiopsie durchzuführen. - ALT oder AST Werte $\geq 10 \times$ über Normalwert (ULN) oder $\geq 200 \text{ U/L}$ über dem Baseline-Wert des Patienten an zwei

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		separaten Untersuchungen die min. sieben Tage auseinander lagen (Patienten die dieses Kriterium erfüllen werde für weitere Untersuchungen an einen Hepatologen oder einen Gastroenterologen überwiesen). In kanadischen Zentren wird eine zusätzliche Blutuntersuchung innerhalb von drei Tagen durchgeführt, falls ein Patient eines der Kriterien erfüllt um sicherzustellen, dass die Werte 20,0 x ULN nicht überschreiten. Falls dieser Grenzwert überschritten wird, wird die Medikation sofort abgesetzt. Wenn die 3-Tage Messung zeigt, dass sich die Transaminase auf <10x ULN verringert hat ist keine 7-Tage Messung mehr erforderlich. Wenn die 3-Tage Messung zeigt, dass der Wert zwischen >10x ULN und <20x ULN liegt wird die 7-Tage Messung durchgeführt. Nur wenn bei der 7-Tage Messung ein Wert $\geq 10,0$ x ULN festgestellt wird, wird der Patient von der Studie ausgeschlossen - ALT oder AST >20,0 x ULN bei einer Untersuchung. Patienten die dieses Kriterium erfüllen werde für weitere Untersuchungen an einen Hepatologen oder einen Gastroenterologen überwiesen. - ALT >5x ULN in Kombination mit einem Bilirubin Wert > 2x ULN bei zwei Messungen die sieben Tage auseinander liegen - Alkalische Phosphatase > 5x ULN bei zwei Messungen die sieben Tage auseinander liegen - Total Bilirubin Wert >3mg/dL ohne Gilbert-Syndrom oder Hämolyse Anmerkung: Die Studienmedikation wurde bei jedem Patienten abgesetzt, bei dem ein hepatobiliäres Grad 3 oder 4 UE auftrat (vgl. NCI CTCAE Vers. 3.0), auch ohne Bezug zur Studienmedikation. <u>Biochemische Leitlinie: Protokolldefinierte Level 3 Hepatotoxizität:</u> Patienten bei denen, bei zwei, sieben Tage auseinander liegenden Untersuchungen ALT oder AST zwischen 5,0 und 9,9x ULN oder > 100 U/L aber < 200 U/L über dem Baseline-Wert gemessen wurde, erhalten eine Reduktion der Dosis auf das vorhergegangene, tolerierte Level. Nach der Dosisreduktion wird sieben Tage lang das Blutbild des Patienten überwacht. Wenn die Toxizität nach sieben Tagen. Wenn die Toxizität nach sieben Tagen immer noch feststellbar war, die Werte sich jedoch um $\geq 20\%$ reduziert hatten wurde die Dosis beibehalten und das Blutbild nach sieben Tagen wiederholt. Solange sich die Werte nicht um $\geq 20\%$ bei jeder Untersuchung reduzieren wird die Dosis weiter reduziert bis sich die Toxizität vollständig zurückbildet. Sollte der Patient die 5 mg Dosis nicht mehr tolerieren wird er von der Studie ausgeschlossen. Wenn die Toxizität während der Efficacy-Phase (bis Woche 26) beigelegt wird kann der Patient wieder auf die Dosis eingestellt werden bei der die Toxizität auftrat und das ursprüngliche Dosierungsschema wird fortgesetzt (2 Wochen bei 5 mg und jeweils 4 Wochen bei höherer Dosierung, bis max. 60 mg). Den Patienten wird Blut in Woche 1 und 2 nach Auftreten der Toxizität entnommen um sicherzustellen, dass die AST und ALT nicht

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		wieder im Bereich >5x ULN liegen. Während der 52-wöchigen Safety Phase (bis Woche 78 konnte die Dosis im Anschluss an eine Reduktion wieder erhöht werden, allerdings nur bis zur während der Efficacy Phase definierten Toleranzgrenze des Patienten. Patienten die einen ALT oder AST Wert > 5x ULN während der Untersuchung aufweisen und bei denen eine anhaltende, milde Transaminitis festgestellt wird, werden evaluiert um bestimmen zu können, ob eine Leber-Biopsie notwendig ist um Typ 3 oder 4 NASH ausschließen zu können. <u>Histopathologische Leitlinie: Leber-Biopsie Resultate:</u> Eine perkutane Leberbiopsie wurde beim Auftreten folgender klinischer Szenarien oder auf Anweisung des Prüfarztes durchgeführt: - Protokolldefinierte Level 4 Hepatotoxizität - Andauernde Protokolldefinierte Level 3 Hepatotoxizität, definiert als Level 3 Hepatotoxizität bei Patienten bei denen während der Studie AST oder ALT Werte $\geq 2x$ ULN für ≥ 6 Monate festgestellt werden - Andauernde Protokolldefinierte Level 2 Hepatotoxizität (Alle Patienten bei denen AST oder ALT Werte zwischen 2,0 und 4,9x ULN für ≥ 6 Monate festgestellt werden) Wenn bei der Leberbiopsie eine der folgenden Diagnosen gestellt wird, wird der Patient von der Studie ausgeschlossen: - Typ 3 NASH; Charakterisiert durch Fettansammlung und Zellballonierung des Leberparenchyms <i>oder</i> - Typ 4 NASH; Charakterisiert durch Fettansammlung und Zellballonierung des Leberparenchyms, entweder mit Mallory-Körpern oder Fibrose Patienten bei denen eine Fettleber (Typ 1 NASH), eine Fettansammlung oder eine lobuläre Entzündung ohne Zellballonierung des Leberparenchyms oder Mallory-Körper (Typ 2 NASH) diagnostiziert wurde, dürfen in der Studie bleiben, bis sie ein Kriterium für den Studienabbruch erfüllen. Therapieausschluss von Patienten Der leitende Prüfarzt und/oder das DSMB haben die Befugnis die Dosierung eines Patienten zu reduzieren oder ihn ganz von der Studie auszuschließen wenn sich eine Situation ergibt, die eine sichere und erfolgreiche Teilnahme an der Studie in Frage stellt. Gründe für den Ausschluss aus der Studie sind u.a.: - das Auftreten von intolerablen UEs. Patienten mit Untergewicht ($BMI < 18,5 \text{ kg/m}^2$), die während der Studie weiter an Gewicht verlieren. Wenn ein klinisches Risiko besteht wird die Medikation ausgesetzt und die Patienten werden solange überwacht bis sie ein aus Sicht der Prüfarzte akzeptables Gewicht erreicht haben. Therapieausschluss von Patienten Der leitende Prüfarzt und/oder das DSMB haben die Befugnis die Dosierung eines Patienten zu reduzieren oder ihn ganz von der Studie auszuschließen wenn sich eine Situation ergibt, die eine sichere und erfolgreiche Teilnahme an der Studie in Frage stellt. Gründe für den Ausschluss aus der Studie sind u.a.: - das Auftreten von intolerablen UEs.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten mit Untergewicht (BMI <18,5kg/m ²), die während der Studie weiter an Gewicht verlieren. Wenn ein klinisches Risiko besteht wird die Medikation ausgesetzt und die Patienten werden solange überwacht bis sie ein aus Sicht der Prüfarzte akzeptables Gewicht erreicht haben.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Studienziel: Bestimmung der Wirksamkeit von Lomitapid, definiert als prozentuale Änderung von Baseline von LDL-C bei maximal tolerierter Dosis nach 26 Wochen Behandlung in Kombination mit weiterer lipidsenkender Therapie in Patienten mit HoFH. Die LDL-C-Werte beruhen auf direkten Messungen und nicht aus indirekt berechneten LDL-C-Werten. Sekundäres Studienziel: Bestimmung der prozentualen Änderung anderer Lipidparameter, Langzeit-Sicherheit, Änderung im prozentualen Leberfett und Pharmakokinetik von Lomitapid in Kombination mit anderer lipidsenkender Therapie in Patienten mit HoFH. Diese wurde gemessen mittels: • Prozentuale Veränderung in Total-Cholesterin, nicht-HDL-C, LDL-C, HDL-C, Triglyzeriden, VLDL-C, Lp(a), Apo B und Apo AI. Die LDL-C-Werte beruhen auf direkten Messungen und nicht aus indirekt berechneten LDL-C-Werten. • Änderungen in Leber-assoziierten Enzymen (AST, ALT, Total-Bilirubin, Alkaline Phosphatase) • Anzahl der Patienten, die Biopsie-bestätigte Steatohepatitis oder anderen Leberpathologien entwickeln • Änderungen in anderen Sicherheitsparametern • Auftreten aller berichteter UEs • Änderungen bei der ärztlichen Untersuchung • Änderungen in QT/QTcF • Änderungen in den Serumwerten der fettlöslichen Vitamine (A, D, E, K) • Änderungen in den Werten der Serumfettsäuren: Alphalinolensäure (ALA), Linolensäure (LA), Eicosapentaensäure (EPA), Docosahexanoensäure (DHA), Arachidonsäure (AA), Eicosatrienoensäure • Gewichtsänderungen • Änderung im hoch-sensitiven C-reaktiven Protein (hsCRP) • Änderung des Leberfettanteils (mittels NMRS/MRT) • Änderung in Lungenfunktionstests (PFTs) • Pharmakokinetische Parameter Screening Die Patienten wurden für den Studieneintritt 12 Wochen vor der ersten Lomitapid-Dosis hinsichtlich medizinischer und Krankheitsgeschichte, derzeitige lipidsenkende Therapien, ärztliche Untersuchung, Vitalparameter, Elektrokardiogramm,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Lipidwerte (nüchtern), Sicherheits-Laborparameter und Diätberatung gesichtet. Einführungsphase (Run-in) Frühestens 4 Wochen nach Beginn der Einführungsphase wurden nüchtern Blutproben für die Bestimmung von Lipidwerten, fettlöslichen Vitaminen und eines Fettsäureprofils genommen. Baseline für Wirksamkeitsphase Als Baseline ist die Woche 1-Kontrolluntersuchung oder der letzte nicht-fehlende Wert vor Woche 1 definiert. Für die Lipidparameter war der Baseline-Wert der Mittelwert der Werte von Woche -2 und Woche 1. Baseline-Bestimmungen für die Wirksamkeitsphase (Woche 0, Tag 1) beinhalteten ärztliche Untersuchung, Vitalparameter, Elektrokardiogramm, Lungenfunktionstests, nüchtern Lipidprofil, Fettsäureprofil, fettlösliche Vitamine, Sicherheitsparameter und NMRS/MRT der Leber, zur Bestimmung des Fettanteils. Außerdem füllten die Patienten die Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) aus, um Gastrointestinale Symptome zur ermitteln und ein 2-Tage-Diätbericht wurden von einem Diätologen überprüft. Wirksamkeitsphase Die Wirksamkeitsphase ist definiert als die Periode zwischen Start der Studienmedikation bis Ende von Woche 26. Die Messungen für die Bestimmung der Baseline wurden wiederholt. Ein nüchtern Lipidprofil wurde am Ende jeder Dosisescalationsperiode (z. B. Woche 2, 6, 10, 14 und 26) und an Woche 18 und 22 erstellt. Eine bildgebende Untersuchung der Leber (NMRS/MRT) wurde an Woche 26 durchgeführt. Sicherheitsphase Die Sicherheitsphase ist definiert als die Periode zwischen Woche 26 und der letzten Untersuchung von Woche 78. Primäre Sicherheitsparameter wurden alle 10 Wochen (z. B. Woche 36, 46, 56 und 66) und am Ende der Behandlung (Woche 78) bestimmt. Die Leberfunktion wurde an Woche 31, 41 und 51 bestimmt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die sekundären Zielkriterien wurden in Amendment 3 geändert; die prozentuale Änderung der Lipidwerte wurde hinzugefügt (s. Item 3b). Zusätzlich Leberfunktionstests (ALT, AST, Bilirubin und Alkaline Phosphatase) wurden für Woche 31, 41 und 51 im Februar 2009 auf Empfehlung des DSMB mit einem Protokollamendment hinzugefügt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	31 Patienten wurden rekrutiert und in die Einführungsphase eingeschlossen, von diesen beendeten 29 Patienten diese Phase. Von diesen 29 Patienten beendeten 23 die Wirksamkeitsphase. Diese 23 beendeten alle die Wirksamkeitsphase und die Sicherheitsphase bis Woche 78. Die Fallzahl wurde an Hand des primären Endpunkts mittlere prozentuale Änderung in LDL-C am Ende von Woche 26 bestimmt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Es wurde eine 25-prozentige Änderung des LDL-C mit einer Standardabweichung von 30 % und ein Abbruchrate von 15 % angenommen. Mit einem alpha von 0,05 mit 90 % Power, ergeben sich 20 Patienten, die benötigt werden. Um die Sicherheit angemessen zu ermitteln, sollten bis zu 25 Patienten rekrutiert werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Der statistische Analyseplan sah Interimsanalysen nach Ende jeder Studienphase vor (Woche 26). Eine weitere Analyse war für Zeitpunkt Woche 56 vorgesehen (Untersuchung 13). Ein Data Safety Monitoring Board (DSMB) wurde eingesetzt, um aufkommende Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten fortlaufend zu überwachen. Hierbei sah der Studienbericht eine Analyse der Sicherheitsdaten nach Woche 26 und eine Analyse 6 Monate nach der Phase mit maximal tolerierter Dosis vor. Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch waren die folgenden: • Ein Patient entwickelt schwerwiegende Hepatitis (in Zusammenhang mit der Studienmedikation und nicht auf Grund einer begleitenden Indikation wie virale Hepatitis). • Drei oder mehr Patienten entwickeln eine klinisch relevante durch die Medikation ausgelöste Lebererkrankung, definiert als: Jegliche Erhöhung des ALT, AST oder der Alkalinen Phosphatase mit erhöhtem Serum-Total-Bilirubin $\geq 3,0$ mg/dL bei Abwesenheit von Gilbert's Syndrom und Hämolyse, <u>oder</u> Typ 4 NASH. • Das DSMB konnte die Studie jederzeit beenden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Es handelt sich nicht um eine randomisierte kontrollierte Studie, sondern um eine einarmige Studie.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend, s. Item 8.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend, s. Item 8.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend, s. Item 8.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend, s. Item 8.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Die Probanden/Patienten waren nicht verblindet. b) Diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, waren nicht verblindet. c) Diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, waren nicht verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant, da die Studie nicht verblindet war.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Daten aller Zentren werden für die deskriptive Darstellung der Wirksamkeitsparameter zusammengefasst. Kategorische Variablen werden als Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten in jeder Kategorie dargestellt. Kontinuierliche Variablen werden mittels n, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum zusammengefasst. Die übergreifende Hypothese, die getestet wird, lautet: H_0: Die mittlere prozentuale Änderung von Baseline in LDL-C-Werten an Woche 26 (Besuch 10) ist 0 ($\mu=0$). H_a: Die mittlere prozentuale Änderung von Baseline in LDL-C-Werten an Woche 26 (Besuch 10) ist nicht gleich 0 ($\mu \neq 0$). Um diese Hypothese zu testen, wurde die mittlere prozentuale Änderung von Baseline mittels t-Test analysiert. Wirksamkeitsparameter werden auf Normalverteilung getestet. Sofern die Daten nicht normal verteilt sind, wird außerdem der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verwendet, um die Unterschiede im Median zu testen. Intention-To-Treat (ITT)-Population Alle Patienten, welche die Wirksamkeitsphase begonnen und mind. 1 Dosis Lomitapid eingenommen sowie einen Baseline- und einen Post-Baseline-LDL-C-Wert haben. Für die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte wurde primär die ITT-Population verwendet. Per-Protocol-Population Alle Patienten der ITT-Population, ausgenommen derer, die die folgenden Kriterien erfüllen: • LDL-C-Werte an Woche -2 und Woche 1 unterscheiden sich um > 20 % • Compliance der Wirksamkeitsphase < 80 % oder > 120 % • Änderungen der lipidsenkenden Therapie während der letzten 12 Wochen der Wirksamkeitsphase: ○ Änderung der Apherese-Frequenz ist größer als ± 6 Tage im Vergleich zur Einführungsphase (über mind. 2 Behandlungen) ○ Steigerung der lipidsenkenden Medikation um 200 % oder Senkung um 75 % über mind. 4 Wochen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Completers-Population Es wurden drei Completers-Populationen definiert, die alle Patienten der ITT-Population einschließen, welche die Studie bis zu folgenden Zeitpunkte beendet haben: • Woche 26 (Wirksamkeitsphase beendet), • Woche 56 und • Woche 78 (Sicherheitsphase beendet). Safety-Population Alle Patienten, die mind. 1 Dosis Lomitapid eingenommen haben. Diese Population wurde für die Analysen der Sicherheitsendpunkte verwendet. Primäre Wirksamkeitsparameter <u>LDL-C</u> Es wurden alle Werte für den mittleren LDL-C zum Baseline-Zeitpunkt (definiert als der mittlere Wert für die Kontrolluntersuchungen an Woche 2 und 3) und an jedem Untersuchungszeitpunkt während der Wirksamkeitsphase (Woche 2, 6, 10, 14, 18, 22 und 26) sowohl als mittlere Änderung als auch als mittlere prozentuale Änderung von Baseline zu jedem Zeitpunkt dargestellt. <u>LOCF</u> Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ist die prozentuale Änderung von Baseline zu Woche 26 von LDL-C für die ITT-Population. Hierbei wurde die Methode Last-Observation-Carried-Forward (LOCF) für fehlende Werte angewandt. Für Patienten, die vor Woche 26 abbrachen, wurde die letzte Lipidwert-Bestimmung während der Studie verwendet, dies beinhaltet auch die „Follow-up“-Untersuchung, welche bis zu 4 Wochen nach der letzten Lomitapid-Dosis liegen kann. Die Null-Hypothese keiner mittleren prozentualen (bzw. absoluten) Änderung von Baseline wurde mittels gepaartem t-test (bzw. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, sofern die Daten nicht normalverteilt waren) für jeden Zeitpunkt überprüft. <u>AUC</u> Die Robustheit der Analyse wurde mittels Sensitivitätsanalyse überprüft, wobei die Fläche unter der Kurve (AUC) berechnet wurde. Bei dieser Analyse wurde die Baseline-korrigierte AUC (AUC der Änderung der Baseline-Werte über die gesamte Wirksamkeitsphase) berechnet und auf einen signifikanten Unterschied zu 0 getestet. <u>LDL-C-Responder</u> Der Anteil der Patienten wurde berechnet, welche die sogenannten Responder-Kategorien von 15 % und 25 % LDL-C-Senkung von Baseline zu Woche 26/LOCF erreichten. Zwei-seitige, exakte 95 %-KI wurden dargestellt. Als klinischer Nutzen wurde eine LDL-C-Senkung von mindestens 15 % von Baseline, begleitet von keiner klinisch bedeutsamen Verschlechterung von Leberfunktionstests (die eine Studienunterbrechung bedürfen) definiert. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte sind die Werte für Total-Cholesterin, apo B, Triglyzeride, nicht-HDL-C, VLDL und Lp(a)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		und wurden primär als mittlere prozentuale Änderung von Baseline zu Woche 26/LOCF und zusätzlich als mittlere Änderung bzw. mittlere prozentuale Änderung zu jeder Kontrolluntersuchung während der Wirksamkeitsphase dargestellt. Es wurden die gleichen statistischen Methoden wie für den primären Endpunkt angewandt. <u>Sequentielle Analyse</u> Als Hauptparameter wurden Total-Cholesterin, apo B und Triglyzeride definiert, diese wurden statistisch sequentiell in der Reihenfolge ihrer Auflistung jeweils mit einem alpha von 0,05 evaluiert. Signifikanz wurde für einen Endpunkt nur angenommen, sofern der vorherige Parameter signifikant war. Die weiteren Parameter wurden mit der gleichen Methoden und unabhängig der ersten drei Parameter analysiert. <u>Korrelationsanalyse</u> Darüber hinaus wurde eine Korrelationsanalyse der beobachteten Änderung und prozentualen Änderung in Lp(a) gegenüber dem Baseline-Wert mittels Pearson-und-Spearman-Korrelation sowie der Darstellung in Form eines Scatter Plots durchgeführt. <u>Explorative Endpunkte</u> Die weiteren, explorativen Endpunkte mittlere Änderung von Baseline in LDL-C, HDL-C, apo AI und Total-Cholesterin/HDL-C-Ratio wurden analog zum primären Endpunkt ausgewertet. Die Änderung von Baseline in hsCRP (Median) wurde mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test analysiert. Sicherheitsphase der Studie <u>Erhobene Endpunkte</u> Alle oben genannten Endpunkte wurden auch in der Sicherheitsphase der Studie erhoben. Diese wurden als mittlere prozentuale Änderung und mittlere absolute Änderung von Baseline zu jeder Kontrolluntersuchung der Sicherheitsphase sowie zu Woche 78/LOCF und als mittlere prozentuale Änderung und mittlere absolute Änderung von Woche 26 zu jeder Kontrolluntersuchung der Sicherheitsphase sowie zu Woche 78/LOCF analysiert. <u>Reduktion lipidsenkender Therapie</u> Eine explorative Analyse wurde erstellt und vor jeder Kontrolluntersuchung berechnet. Hierbei wurde die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Änderung der Apherese-Frequenz größer als 6 Tage im Vergleich zur Wirksamkeitsphase für mind. zwei Behandlungen und die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit einer Reduktion der lipidsenkenden Medikation (75 % der Dosis) für mind. 4 Wochen ausgewertet. Sicherheitsparameter Die Sicherheitsparameter wurden sowohl in der Wirksamkeits- als auch in der Sicherheitsphase erhoben. Zur Analyse der Sicherheitsparameter wurde die Safety-Population verwendet. <u>Unerwünschte Ereignisse</u> Unerwünschte Ereignisse, die mit der Behandlung zusammenhängen wurden zwischen den Dosisgruppen (die Dosis, die zum Zeitpunkt des Eintretens des UE eingenommen wurde) mittels Fisher's t test verglichen. Die p-Werte wurde lediglich

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		deskriptiv dargestellt und wurden für keine statistische Aussage verwendet. <u>Labordatenanalyse</u> Für alle Laborwerte wurde deskriptive Statistik dargestellt, absolute Änderung und prozentuale Änderung von Baseline für jede Kontrolluntersuchung eingeschlossen. <u>GSRS-Fragebogen</u> Der GSRS-Fragebogen beinhaltet 15 Items, die sich aus 5 Dimensionen (Syndrome) zusammensetzen und eine Likert-Skala mit 7 Einheiten verwenden. - Diarrhö-Syndrom: Mittelwert der Items #11 (erhöhter Stuhlgang), #12 (weicher Stuhl) und #14 (erhöhter Stuhldrang) - Verdauungsstörungen-Syndrom: Mittelwert der Items #6 (Borborygmus), #7 (Adominale Distension), #8 (Aufstoßen) und #9 (erhöhter Flatus) - Obstipations-Syndrom: Mittelwert der Items #10 (verringert Stuhlgang), #13 (harter Stuhl) und #15 (Gefühl der unvollständigen Entleerung) - Abdominalschmerzen-Syndrom: Mittelwert der Items #1 (Adominale Schmerzen), #4 (Sauggefühl) und #5 (Übelkeit und Erbrechen) - Reflux-Syndrom: Mittelwert der Items #2 (Sodbrennen) und #3 (saures Aufstoßen) Sofern für einen Patienten der Anteil fehlender Daten nicht größer als 50 % der Item-Punktzahl einer Dimension war, wurden die fehlenden Daten ersetzt. Hierbei wurde der mittlere Wert der nicht-fehlenden Item-Punktzahl verwendet. Lag der Anteil der fehlenden Daten über 50 %, wurde die Punktzahl dieser Dimension für diesen Patienten von der Auswertung ausgeschlossen. Der GSRS-Fragebogen wurde zu jedem Behandlungszeitpunkt erhoben.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Im Studienbericht werden keine Subgruppen-Analysen definiert. Es wurden aber folgende Subgruppen für den primären Endpunkt „LDL-C-Änderung“ durchgeführt und im Studienbericht aufgeführt: • Maximal tolerierte Lomitapid-Dosis (5, 10, 20, 40 oder 60 mg) • Dosisanpassung von Lomitapid nach Woche 26: Dosisreduktion ja/nein • Änderungen in lipidsenkender Hintergrund-Therapie nach Woche 26 (medikamentös und Apherese-Frequenz): jeweils ja/nein • LDL-Apherese ja/nein (post-hoc berechnet) Die Subgruppenanalysen wurden post-hoc berechnet. Der Einfluss der Anwendung von Apherese als potentieller Effektmodifikator auf die prozentuale Änderung des LDL-C-Werts von Baseline wurde mittels Mixed Model Repeated Measures-Analyse untersucht. Diese Analyse beinhaltet multiple Beobachtungen pro Patient und beinhaltet Behandlung mit Apherese (ja/nein), Baseline-Lipidwerte, die Studienwoche (kategorisch) als feste

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Parameter und Studienwoche-je-Apherese als Interaktion. Es werden <i>Least square means</i> (LSM) und der geschätzte Unterschied zwischen den Subgruppen dargestellt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Die Studie war einarmig und offen und somit nicht randomisiert. a) 32 Patienten wurden registriert, von denen 31 Patienten die Einführungsphase (Run-in) begonnen haben. b) 29 Patienten haben die Run-in-Phase beendet und sind in die Wirksamkeitsphase (Behandlung mit Lomitapid) eingetreten. c) 29 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums (ITT-Analyse der LDL-C-Reduktion) berücksichtigt.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Von den 32 zunächst registrierten Patienten, hat 1 Patient nicht die Einschlusskriterien erfüllt. Zwei der 32 Patienten erfüllten die Kriterien zwar zunächst nicht, wurden aber 1,5 Jahre bzw. 7 Monate später erneut überprüft und dann in die Studie eingeschlossen. Von den 31 Patienten, die die Einführungsphase begonnen, haben zwei Patienten der Einverständniserklärung widersprochen. Von den 29 Patienten, die die Einführungsphase beendeten, haben alle 29 Patienten die Wirksamkeitsphase begonnen. 6 Patienten (21 %) brachen die Studie während der Wirksamkeitsphase ab: • 3 Patienten widersprachen der Einverständniserklärung (wobei 2 dieser Patienten auch unerwünschte Ereignisse berichteten und ebenfalls an entsprechender Stelle gelistet werden (Kopfschmerzen und Diarrhöe)) • 2 Patienten brachen auf Grund unerwünschter Ereignisse ab (Gastroenteritis bei einem Patienten und abdominaler Schmerz, Diarrhöe und Übelkeit bei dem anderen) und • 1 Patient brach auf Grund von Nicht-Befolgen der Studienanweisungen (non-compliance) die Studie ab. Alle 23 Patienten, die die Wirksamkeitsphase beendeten, begonnen und beendeten auch die Sicherheitsphase.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Patienten wurden zwischen 2007 (erste Patient am 18.12.2007) und 2010 rekrutiert (letzter Patient am 2.11.2010). Die Studie fand zwischen dem 18. Dezember 2007 und dem 13. Oktober 2011 statt. Es konnte nach Beenden der Sicherheitsphase in die Extensionsstudie AEGR-733-012 eingetreten werden. Die Nachbeobachtungsphase ist definiert als die Periode zwischen Woche 78 und Woche 84. Eine finale Nachbeobachtungs-Untersuchung für die Patienten, die nicht in die Extensionsstudie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		eintraten, fand an Woche 84 der Studie statt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.

a: nach CONSORT 2010.

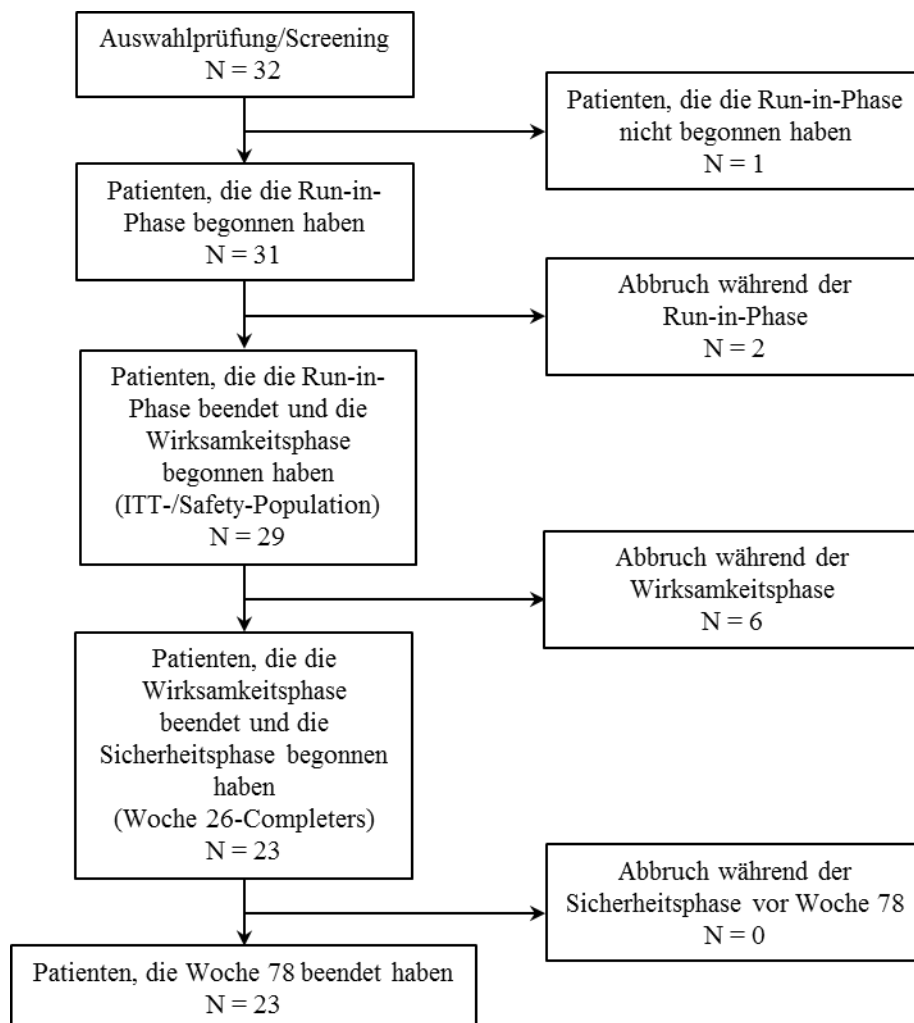


Abbildung 4-17: Flussdiagramm des Patientenflusses der Studie AEGR-733-005/UP1002

Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AEGR-733-012

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel dieser Studie war der Nachweis der Wirksamkeit des Wirkstoffs Lomitapid definiert als prozentuale Änderung des LDL-C bei maximal tolerierter Dosis an Woche 48 von Studie AEGR-733-012 (entspricht Woche 126 der Behandlung) im Vergleich zu den Baseline-Werten von Studie AEGR-733-005/UP1002, in Kombination mit anderer lipidsenkender Therapie in Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH). Sekundäre Ziele waren die Bestimmung der prozentualen Änderung anderer Lipidparameter, der prozentualen Änderung des hepatischen Fetts und der Langzeitsicherheit von Lomitapid in Kombination mit anderer lipidsenkender Therapie in Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	AEGR-733-012 ist eine offene, einarmige Phase III-Studie mit den Patienten, die die Studie AEGR-733-012 planmäßig beendet haben.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das ursprüngliche Studienprotokoll wurde am 2. März 2010 aufgesetzt (Version 1.0 für Studienorte in USA, Südafrika und Italien und Version 1.1 für Canada). Es gab ein Amendement am 3. Juni 2011 zu Version 2.0/2.1 und am 24. Januar 2012 zu Version 3.0/3.1. Folgende relevante Änderungen wurden vorgenommen: Amendement von Version 1.0/1.1 zu Version 2.0/2.1 (Juni 2011): • Klarstellung eines Zeitfenster für den Untersuchungszeitpunkt (in Canada: 1 Woche) • Klarstellung, dass „Baseline“ sich auf die Baseline-Werte der Studie UP1002/AEGR-733-005/UP1002 bezieht. Amendement von Version 2.0/2.1 zu Version 3.0/3.1 (Januar 2012): • Verdeutlichung der Hintergrundinformationen hinsichtlich Simvastatin und gleichzeitiger Anwendung von Lomitapid. • Verdeutlichung der Medikation und Behandlung von Patienten, die gleichzeitig zu Lomitapid Statine erhielten, hinsichtlich der Überwachung unerwünschter Ereignisse.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Da AEGR-733-012 eine Extension der Studie UP2001/AEGR-733-005/UP1002 darstellt, wurden nur die Patienten eingeschlossen, die die Studie AEGR-733-005/UP1002 planmäßig abgeschlossen und zur Erfüllung der regionalen Anforderungen des Studienprotokolls eingewilligt haben. Patienten, die am finalen Untersuchungszeitpunkt von Studie AEGR-733-005/UP1002 mind. eines der Kriterien zum

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ausschluss/Abbruch von Studie AEGR-733-005/UP1002 erfüllt, wurden auch für Studie AEGR-733-012 ausgeschlossen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde am 29. Oktober 2009 von Aegerion Pharmaceuticals als Sponsor initiiert. Verantwortlicher Medical Officer war Mark Sumeray, MD, MS, FRCS, Chief Medical Officer, Aegerion Pharmaceuticals. Die Studie wurde in den gleichen Zentren wie AEGR-733-005/UP1002 durchgeführt: In den USA (2 Zentren), Südafrika (2 Zentren), Canada (2 Zentren) und Italien (4 Zentren).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Lomitapid-Mesilat-Kapseln (5 mg oder 20 mg) wurden einmal täglich allen Patienten oral verabreicht. In der Studie AEGR-733-005/UP1002 wurde die Behandlung mit 5 mg/Tag für 2 Wochen begonnen und anschließend in 4-Wochen-Intervallen über 10 mg/Tag und 20 mg/Tag bis zu 60 mg/Tag erhöht, sofern die Abbruch-Kriterien nicht zutrafen. In sehr seltenen Fällen konnten Patienten, die strenge Wirksamkeits- und Sicherheitskriterien erfüllten, die Dosis auf 80 mg erhöht werden. In der Extension AEGR-733-012 behielten die Patienten ihre in AEGR-733-005/UP1002 individuell tolerierte Höchstdosis bei. Hierbei konnte die Dosis als Reaktion auf unerwünschte Ereignisse oder andere Faktoren verändert werden, durfte aber zu keinem Zeitpunkt die Höchstdosis aus AEGR-733-005/UP1002 überschreiten. Die Reihenfolge der Dosisänderung erfolgte Schrittwise wie folgt: 5 mg ↔ 10 mg ↔ 20 mg ↔ 40 mg ↔ 60 mg ↔ 80 mg
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Studienziel: Bestimmung der Wirksamkeit von Lomitapid, definiert als prozentuale Änderung von Baseline von LDL-C bei maximal tolerierter Dosis an Woche 126 der Behandlung (inkl. AEGR-733-005/UP1002) in Kombination mit weiterer lipidsenkender Therapie in Patienten mit HoFH. Die LDL-C-Werte beruhen auf direkten Messungen und nicht aus indirekt berechneten LDL-C-Werten. Sekundäres Studienziel: Bestimmung der prozentualen Änderung anderer Lipidparameter, Änderung im prozentualen Leberfett und Langzeit-Sicherheit von Lomitapid in Kombination mit anderer lipidsenkender Therapie in Patienten mit HoFH. Diese wurde gemessen mittels: • Prozentuale Veränderung in Total-Cholesterin, nicht-HDL-C, HDL-C, Triglyzeriden, VLDL-C, Lp(a), Apo B und Apo AI. • Langzeitsicherheit gemessen an Änderungen in Laborparametern, die als unerwünschte Ereignisse eingestuft wurden, Änderungen beim ECG, Lungenfunktionstest (PFT), PE und Gewicht. • Änderung des Leberfettanteils (mittels NMRS/MRT)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Zielkriterien wurden nach Studienbeginn nicht geändert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	AEGR-733-012 ist die Extension von AEGR-733-005/UP1002. Alle Patienten, die AEGR-733-005/UP1002 planmäßig beendet haben und dem Studienprotokoll von AEGR-733-012 zugestimmt haben, wurden für AEGR-733-012 eingeschlossen, dies waren 23 Patienten. Es fand keine Fallzahlbestimmung statt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Studie AEGR-733-012 ist die Extension der Studie AEGR-733-005/UP1002 und endete am 01. Dezember 2014. AEGR-733-012 startete im Anschluss an AEGR-733-012. Der erste Patient wurde am 29. Oktober 2009 eingeschlossen, der letzte am 13. Oktober 2011. Der Interimsbericht wurde am 31. März 2014 erstellt und beinhaltet die Daten des Cut-off-Zeitpunktes 31. Dezember 2012. Die Studie läuft so lange weiter, bis die Zulassungsentscheidung im jeweiligen Land getroffen wurde. Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch sind die folgenden: - Ein Patient entwickelt schwerwiegende Hepatitis (zurückzuführen auf die Studienmedikation und nicht auf eine begleitende Indikation, wie beispielsweise virale Hepatitis), ungeachtet dessen, ob der Patient sich wieder erholt, stirbt oder mittels Lebertransplantation gerettet werden kann - Drei oder mehr Patienten entwickeln eine klinisch relevante Medikamenten-induzierte Lebererkrankung, definiert als: jegliche Erhöhung von ALT, AST oder Alkaliner Phosphatase mit erhöhtem Serum-Bilirubin ≥ 3.0 mg/dL in der Abwesenheit von Gilbert's Syndrom und Hämolyse, <u>oder</u> Typ 4 NASH.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Es handelt sich nicht um eine randomisierte kontrollierte Studie, sondern um eine einarmige Studie.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend, s. Item 8.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend, s. Item 8.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend, s. Item 8.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die	Nicht zutreffend, s. Item 8.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Die Probanden/Patienten waren nicht verblindet. b) Diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, waren nicht verblindet. c) Diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, waren nicht verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant, da die Studie nicht verblindet war.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Berechnungen wurden mittels SAS® Version 9.2 durchgeführt. Die Messzeitpunkte wurden anhand der Zeit von Beginn der Studie AEGR-733-005/UP1002 definiert. So ist der Woche 48-Wert der Studie AEGR-733-012 der Woche 126-Wert aller Analysen. Die Daten werden generell für die gesamte Patientenpopulation und nicht nach maximal tolerierter Dosis dargestellt. Kontinuierliche Variablen werden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst (Anzahl der Patienten, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum). Diskrete Variablen werden mittels Frequenz (N) und Prozent (%) dargestellt. Alle statistischen Tests wurden über eine Gesamt-Signifikanzniveau (alpha) von 0,05 durchgeführt. Folgenden Patientenpopulationen wurden ausgewertet: Completers-Population (Woche 126) Alle Patienten, die den Untersuchungszeitpunkt an Woche 126 (bzw. Woche 48 der Extension) planmäßig absolviert haben, wurden in die Completers Population eingeschlossen (n = 17). Safety-Population Alle Patienten, die mind. 1 Dosis Lomitapid eingenommen haben. Diese Population wurde für die Analysen der Sicherheitsendpunkte verwendet (n= 19). Primäre Wirksamkeitsparameter <u>LDL-C</u> Es wurden alle Werte für den mittleren LDL-C an jedem Untersuchungszeitpunkt (alle 12 Wochen) während der Studie (Woche 126 insg. bzw. Woche 48 der Extension) sowohl als mittlere Änderung als auch als mittlere prozentuale Änderung von Baseline (s. Studie AEGR-733-005/UP1002) zu jedem Zeitpunkt dargestellt. Die primären Analysen wurden an Woche 48 (Woche 126 insg.) durchgeführt. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte sind die Werte für Total-Cholesterin, apo B, Triglyzeride, nicht-HDL-C, VLDL und Lp(a) und wurden primär als mittlere prozentuale Änderung von Baseline zu Woche 26/LOCF und zusätzlich als mittlere Änderung bzw. mittlere prozentuale Änderung zu jeder Kontrolluntersuchung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		während der Wirksamkeitsphase dargestellt. Außerdem wurde neben dem primären Endpunkt des gemessenen LDL-C auch der berechnete LDL-C-Wert betrachtet. Es wurden die gleichen statistischen Methoden wie für den primären Endpunkt angewandt. Für alle Lipoprotein-Parameter wurde die Hypothese keiner mittleren prozentualen Änderung von Baseline mittels <i>repeated measures analysis</i> über alle Besuchszeitpunkte bis zum finalen Messwert, adjustiert zum Baseline-Wert, getestet. Weitere Wirksamkeitsparameter Als Abschätzung für das Risiko kardiovaskulärer Erkrankung wurde deskriptive Statistik für das Verhältnis Totalcholesterin/HDL-C an Woche 126 prozentual im Vergleich zur Baseline dargestellt. Außerdem wurde der Wert für das hoch-sensitive C-reaktive Protein (hsCRP) an jedem Untersuchungszeitpunkt (alle 12 Wochen) bis Woche 126 erhoben. Sicherheitsparameter Zur Analyse der Sicherheitsparameter wurde die Safety-Population verwendet. Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA (Version 11.0) eingeteilt und nach Inzidenz, Schweregrad (mild/moderat/schwer) und Zusammenhang mit Studienmedikation bewertet und berichtet. <u>Unerwünschte Ereignisse</u> Unerwünschte Ereignisse während der Studienmedikation (TEAE) wurden ungeachtet der maximalen Lomitapidosis zusammengefasst. Die Inzidenz der UEs wurde nach SOC, PT, mit der Studienmedikation zusammenhängend, nach maximaler Intensität und nach Grund für Studienabbruch berichtet. Zusätzlich wurde die Inzidenzrate der UEs nach 100 Patientenjahren mittels MedDRA SOC und PT zusammengefasst dargestellt. Für GI Ereignisse wurden außerdem Zeit bis zum ersten Ereignis und Inzidenz sowie Schweregrad über 4-Wochen-Perioden erfasst und dargestellt. <u>Labordatenanalyse</u> Für alle Laborwerte wurde deskriptive Statistik dargestellt, absolute Änderung und prozentuale Änderung von Baseline für jede Kontrolluntersuchung eingeschlossen. Für Änderung in den Lebertransaminasen ALT und AST wurden außerdem Analysen für Patienten mit Ereignissen > ULN (2, 3, 5, 10 und 20x ULN) berechnet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden keine Subgruppenanalysen im Studienprotokoll prädefiniert. Es wurde eine Subgruppenanalyse im Studienbericht dargestellt: Änderungen in Lp(a) für Patienten die mit und die nicht mit Apherese behandelt wurden.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	Die Studie war einarmig und offen und somit nicht randomisiert. a) 19 Patienten aus AEGR-733-005/UP1002 wurden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	registriert. b) 19 Patienten haben mind. 1 Dosis der Studienmedikation erhalten, davon haben 17 Patienten bis Woche 126 (insg.; Woche 48 von AEGR-733-012) an der Studie teilgenommen. c) 19 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums (LDL-C-Reduktion) als Safety-Population berücksichtigt. 17 Patienten wurden in die Woche 126-Completers-Analyse einbezogen.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Von den 23 Patienten, die die Sicherheitsphase von AEGR-733-005/UP1002 planmäßig beendet haben, wurden 19 Patienten in AEGR-733-012 eingeschlossen. Alle Patienten erhielten mind. 1 Dosis Lomitapid. Drei Patienten brachen die Studienteilnahme vorzeitig ab: 1 Patient auf Weisung des verantwortlichen Studienarztes, 1 Patient auf Grund von Transaminaseerhöhung von > 5xULN auf Grund von erhöhtem Alkoholkonsum und 1 Patient auf Grund plötzlichen Herztodes. Ein weiterer Patient beendet die Behandlung bei Beendigung der Studie nachdem der letzte Untersuchungszeitpunkt schon abgeschlossen war. In die Woche 126-Completers-Population (Beenden der Woche 126) wurden 17 der 19 Patienten eingeschlossen, da 1 Patient auf Weisung des verantwortlichen Studienarztes vor Woche 126 die Studienteilnahme abbrach und 1 Patientin den Woche 126 Untersuchungszeitpunkt nicht planmäßig wahrnahm. Letztere Patientin unterbrach die Behandlung auf Grund einer geplanten Schwangerschaft und nahm ihre Behandlung nach der Geburt (nach Woche 126) wieder auf. 16 Patienten befanden sich in der Completers-Population (planmäßiges Beenden der Studie).
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie AEGR-733-012 ist die Extension der Studie AEGR-733-005/UP1002. AEGR-733-012 startete im Anschluss an AEGR-733-012. Der erste Patient wurde am 29. Oktober 2009 eingeschlossen, der letzte am 13. Oktober 2011. Die Studie lief solange weiter bis die Zulassungsentscheidung im jeweiligen Land gefallen war. Die Beobachtung des letztrekrutierten Patienten endete am 1. Dezember 2014 und der finale Bericht wurde am 15. Mai 2015 erstellt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie lief solange weiter bis die Zulassungsentscheidung im jeweiligen Land gefallen war. Die Studie wurde planmäßig beendet, der letzte Untersuchungszeitpunkt war an Woche 294 insg. (einschl. AEGR-733-005/UP1002) bzw. an Woche 216 der Studie AEGR-733-012.
a: nach CONSORT 2010.		

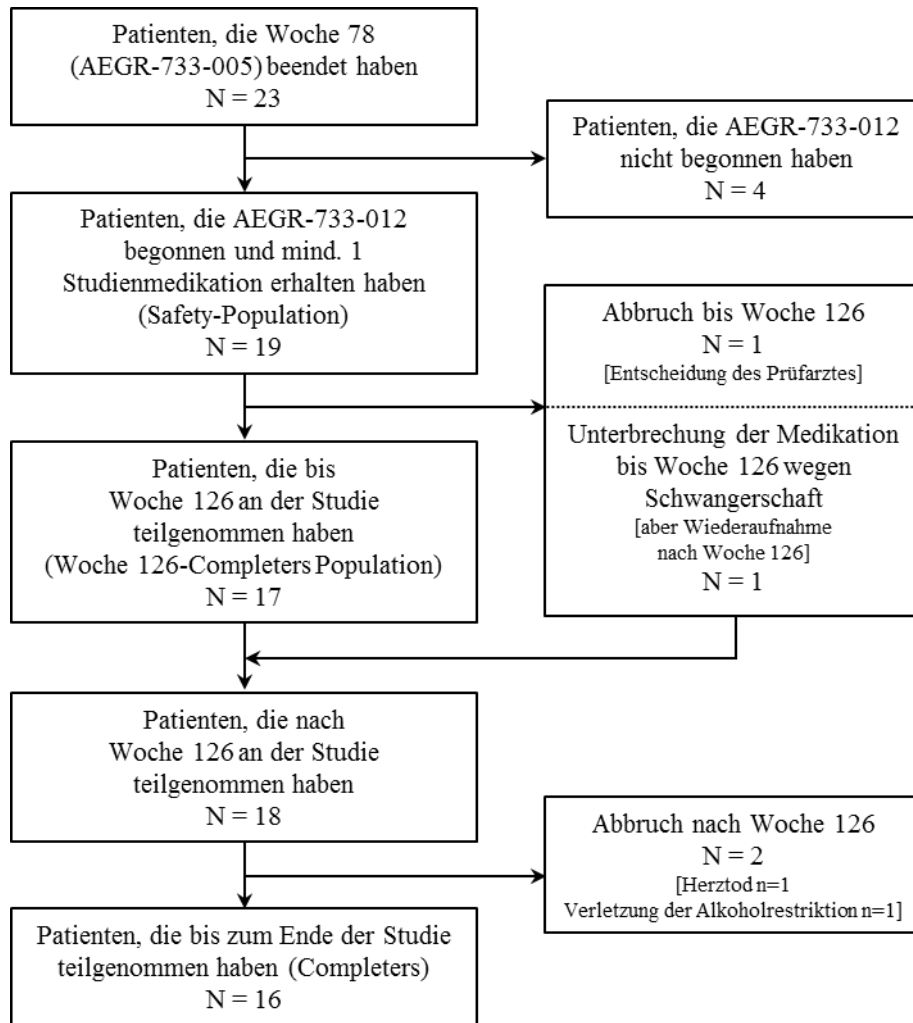


Abbildung 4-18: Flussdiagramm des Patientenflusses der Extensionsstudie AEGR-733-012

Tabelle 4-108 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie von Bosch et al.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel dieses Follow-up war es, die Effektivität (Ziel von ≥ 60 % LDL-C-Reduktion pro Session), Selektivität (z. B. HDL-C-Werte) und Sicherheit der Langzeit-DALI-Apherese bei Patienten mit Hypercholesterinämie und symptomatischer Atherosklerose aufzuzeigen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Offene, prospektive, unkontrollierte, multizentrische Langzeit-Beobachtung.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	In der Studie nicht berichtet.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterium: - anhaltender LDL-C Plasmaspiegel $> 30\%$ über dem Ziellevel trotz maximaler konservativer Therapie. Ausschlusskriterien: - alle akuten Erkrankungen - Allergien oder Blutungsneigungen - koronare Ereignisse inklusive Interventionen < 3 Monate vor dem Start der gegenwärtigen Studie - Malignität - psychiatrische Erkrankungen - Schwangerschaft - Krankheiten der Hirnblutgefäße - Einnahme von Angiotensin-konvertierenden-Enzym-Hemmern (ACE-Hemmer).
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 24 Zentren durchgeführt; obgleich nicht in der Publikation explizit beschrieben, wird durch die Angabe der Institute deutlich, dass die Studie in 23 Zentren in Deutschland und in einem Zentrum in Österreich durchgeführt wurde.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	DALI Apherese. Es waren vier verschiedene Konfigurationen verfügbar: DALI 500, 750, 1000 und 1250. Wenn die gewählte Methode die Ziel-Reduktion von mind. 60 % nicht erreichte, wurde in der nächsten Sitzung ein höherer Wert gewählt. Den Großteil der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsregime machten DALI 750 (63%) und DALI 1000 (30%) aus. Im Durchschnitt wurden 7423 ± 1495 mL Blut mit einer Flussrate von 84 ± 16 mL/min in 102 ± 25 min gefiltert. Die LDL-Apherese wurde, bezogen auf alle Patienten und nicht nur auf die HoFH-Patienten, im Mittel alle 9,3 Tage angewandt. Sofern ein Shunt bereits vorlag, wurde dieser als Zugang gewählt, generell wurde aber die Vena cephalica verwendet.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Das Ziel dieses Follow-up war es, die Effektivität, Selektivität und Sicherheit der Langzeit-DALI-Apherese bei Patienten mit Hypercholesterinämie und symptomatischer Atherosklerose aufzuzeigen. Die Zeitspanne der Beobachtung betrug 5 Jahre, der mittlere Patient hatte eine Beobachtungszeit von 25 ± 16 Monaten. Routine-Blut-Untersuchungen und Lipoprotein-Analysen wurden von den verschiedenen beteiligten Zentren nach standardisierten klinischen Laborverfahren durchgeführt. Die Untersuchungen fanden vor und nach der Apherese-Behandlung statt. Die Primärdaten wurden von dem Personal der beteiligten Zentren in die CRFs der Patienten eingetragen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	In der Publikation nicht berichtet.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	In der Publikation nicht berichtet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	In der Publikation nicht berichtet.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend; die Studie war nicht randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend; siehe Item 8a.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend; siehe Item 8a.
10	Randomisierung, Durchführung	Nicht zutreffend; siehe Item 8a.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	Nicht zutreffend; siehe Item 8a.
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend; die Studie war unverblindet; siehe Item 8a.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	In der Publikation nicht berichtet.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Auswertungen erfolgten durch Microsoft Excel 1997 oder SPSS. Die akute Lipoproteinreduktion nach einer Anwendung wurde durch die Bestimmung der Konzentrationswerte vor ($LDL-C_{pre}$) und nach ($LDL-C_{post}$) der Intervention bestimmt; die prozentuale akute Reduktion wurde nach folgender Formel berechnet: % akute LDL-C-Reduktion = $100 (LDL-C_{pre} - LDL-C_{post}) / LDL-C_{pre}$ Die langfristige prozentuale Lipoproteinreduktion wurde durch die Konzentration vor Interventionsbeginn ($LDL-C_{bl}$) mit dem Wert vor der ersten Studiensitzung und dem mittleren Interpherese-Level ($LDL-C_{mia}$) (gemittelt aus den letzten drei Sitzungen), ermittelt: % langfristige LDL-C-Reduktion = $100 (LDL-C_{bl} - LDL-C_{mia}) / LDL-C_{bl}$ $LDL-C_{mia} = \frac{1}{4}(LDL-C_{post(n-2)} + LDL-C_{pre(n-1)} + LDL-C_{post(n-1)} + LDL-C_{pre(n)})$ (n-2), (n-1) und (n) beziehen sich auf die vorvorletzte, vorletzte und auf die letzte Sitzung. Die gemittelten Ergebnisse wurden als Mittel $\pm$ Standardabweichung dargestellt. Für den Vergleich der Mittel ist der Student's t-Test von ungepaarten Stichproben mit einem Signifikanzniveau von $p = 0,05$ verwendet worden.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	In der Publikation nicht berichtet.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch	Insgesamt wurden 158 Patienten durch die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Auswertung der Datenbank erfasst. Demographische Daten gab es dabei für 93 Patienten (59 %) bzw. für 62 männliche (66,7 %) und 31 weibliche (33,3 %) Patienten. a) Es lag keine Randomisierung vor. b) 158 Patienten, s. u. c) 158 Patienten, s. u. Da keine weiteren expliziteren Informationen zu möglichen Studienabbruchern und Patienten in der Kategorie des primären Zielkriteriums aus der Publikation zu extrahieren waren, wird angenommen, dass alle Patienten für die Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden. Für n = 130 Patienten lagen Auswertung zur LDL-C-Reduktion vor, für n = 129 zur HDL-C-Konzentration, für n = 136 zur Triglyzerid-Bestimmung, für n = 29 für Lp(a)-Konzentrationen und bei n = 73 wurde der Fibrinogen-Gehalt ermittelt.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	In der Publikation nicht berichtet; es liegt keine Randomisierung vor. 21,2 % der Interventionen mit unerwünschten Ereignissen wurden vorzeitig abgebrochen (0,83 % von allen Sitzungen). Verloren gegangene oder ausgeschlossene Patienten wurden nicht berichtet.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	In der Publikation nicht berichtet. Die Beobachtung fand zwischen Januar 1997 und März 2002 statt, die absolute Zeitspanne der Studie betrug somit 5 Jahre. Im Mittel fand eine Beobachtung von 25 ± 16 Monaten pro Patient statt (Spanne von 1-56 Monate).
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

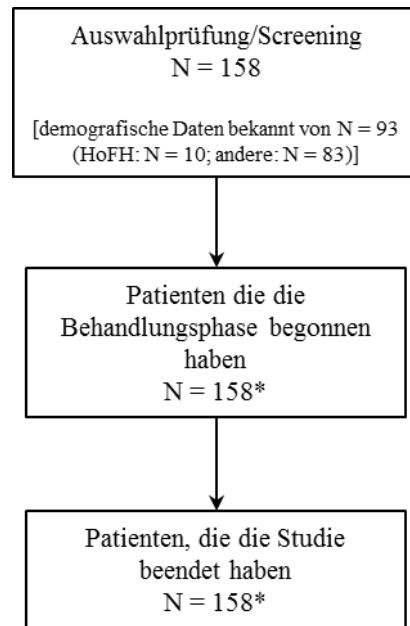


Abbildung 4-19: Flussdiagramm des Patientenflusses von Bosch et al.

* Es wurde nicht genauer berichtet, ob alle Patienten mit in die Analyse eingeschlossen worden sind oder nur der Teil bei denen die demografischen Daten bekannt waren (s. Item 13a des CONSORT-Statements). Es wird außerdem lediglich angenommen, dass alle 158 Patienten die Studie planmäßig beendet haben, hierzu sind keine expliziten Angaben in der Publikation gemacht.

Tabelle 4-109 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie von Di Minno et al.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Es wurden akute und langfristige Auswirkungen der LDL-Apherese auf a) die Plasmakonzentrationen von t-PA (<i>tissue plasminogen activator</i>) und PAI (<i>plasminogen activator inhibitor</i>), b) auf die in vitro-Aggregations-Fähigkeit von Blutplättchen und c) auf die PCA-Expression (<i>procoagulant (tissue factor) activity</i>) von Monozyten untersucht.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Das Studiendesign wurde in der Publikation nicht explizit berichtet. Es lag aber keine randomisierte Studie vor. Es wurden 5 HoFH-Patienten mit 10 gesunden Probanden verglichen, wobei nur die Patienten wurden mit LDL-Apherese behandelt wurden.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Zu Beginn war im Originalprotokoll vorgesehen, die Effekte der LDL-Apherese auf die Lipidzusammensetzung sowie auf die Fluidität der Blutplättchen zu untersuchen. Aufgrund des hohen notwendigen Gesamtblutvolumens, um all diese Tests durchzuführen, ist das Protokoll in zwei Teile geteilt worden.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Es wurden keine genauen Ein- bzw. Ausschlusskriterien genannt, dennoch werden 3 Faktoren beschrieben, die gleichzeitig als Diagnosegrundlage der familiären Hypercholesterinämie gelten. 1) Einen Plasma-Cholesterinspiegel, der dauerhaft > 580 mg/dl liegt mit einem LDL-Cholesterinspiegel von > 550 mg/dl, 2) das Auftreten von Xanthomen in der ersten Lebensdekade, 3) das Bestehen von ausgeprägter Hypercholesterinämie bei beiden Eltern .
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Obwohl in der Publikation nicht explizit erwähnt worden ist, wo die Studie genau durchgeführt wurde, kann eine hypothetische Annahme getroffen werden: Da alle Autoren Italiener sind und nur italienische Institute („Clinica Medica, Istituto di Medicina Internae Malattie Dismetaboliche“, „Cattedra

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		di Immunoematologia, Il Policlinico, Università degli Studi di Napoli“ und „Istituto di Patologia Generale, Università degli di Bari“) genannt sind, kann von einer ausschließlichen Studiendurchführung in Italien ausgegangen werden.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	LDL-Apherese wurde mit Dextran-Sulfat-Cellulose-Filtern (Liposorber LA-15, Kanegafuchi) nach den Methoden von Yokoyama et al. mit wenigen Modifikationen durchgeführt. In jedem Fall und bei jedem Patienten wurden 9 Volumen Blut (36 ml) zwischen 9.00 Uhr und 9.30 Uhr entnommen. Teil der Intervention war außerdem die Isolation von Blutplättchen (aus Blutplasma) und Monozyten (isoliert mittels Ficoll-Gradient), methodische Details sind den Vorgaben aus der Originalpublikation zu entnehmen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Ziel: Es wurden akute und langfristige Auswirkungen der LDL-Apherese auf a) die Plasmakonzentrationen von t-PA (<i>tissue plasminogen activator</i>) und PAI (<i>plasminogen activator inhibitor</i>), b) auf die in vitro-Aggregations-Fähigkeit von Blutplättchen und c) auf die PCA-Expression (<i>procoagulant (tissue factor) activity</i>) von Monozyten untersucht. Gesamt-Cholesterin- und Triglyzerid-Werte wurden mittels enzymatischer Methoden bestimmt. HDL-C wurde nach Polyanion-Päzipitation gemessen. Apo B-, A-I- und A-II-Konzentrationen wurden mittels Radialimmundiffusion bestimmt. Die fibrinolytische Aktivität wurde nach Rijken und Collen ermittelt. Die PCA-Expression der Monozyten wurde direkt nach Zellisolation und nach 4-stündiger Inkubation mit LPS bestimmt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Aufgrund der signifikanten Reduktion des Plasma-Cholesterinspiegels durch LDL-Apherese wurde rückwirkend die Aggregation der Blutplättchen und anderer hämostatischer Parameter nach einer nachgewiesenen Reduktion des Plasma-Cholesterins untersucht.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	In der Studie nicht berichtet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen	In der Studie nicht berichtet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend; nicht randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend; nicht randomisiert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend; die vorliegende Publikation ist eine nicht randomisierte Studie.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	In der Publikation nicht berichtet.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend, es liegt keine Verblindung vor.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend; siehe Item 11a.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Ergebnisse werden als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung berichtet. Für gepaarte und gruppierte Daten wurde der t-Test angewandt. Varianzanalysen und Dunnett's Tests wurden, falls notwendig, verwendet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	In der Publikation nicht berichtet.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Es wurden insgesamt 5 Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (3 Frauen, 2 Männer, 14-30 Jahre alt) mit 10 passenden gesunden Probanden in die Untersuchung aufgenommen. a) Es lag keine Randomisierung vor. b) 15 Patienten (nur die 5 HoFH-Patienten erhielten LDL-Apherese, die gesunden Probanden wurden planmäßig ohne Intervention untersucht) c) 15 Patienten Da keine weiteren expliziteren Informationen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		zu möglichen Studienabbrechern und Patienten in der Kategorie des primären Zielkriteriums aus der Publikation zu extrahieren sind, wird angenommen, dass sich alle Patienten in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nicht zutreffend, es lag keine Randomisierung vor (s. Item 9) und es wurden keine nach Studienbeginn ausgeschlossenen Patienten berichtet.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	In der Publikation nicht berichtet. Die Publikation wurde 1990 veröffentlicht.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nach Ablauf der Behandlungsphase von 5 Monaten wurde die Studie planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

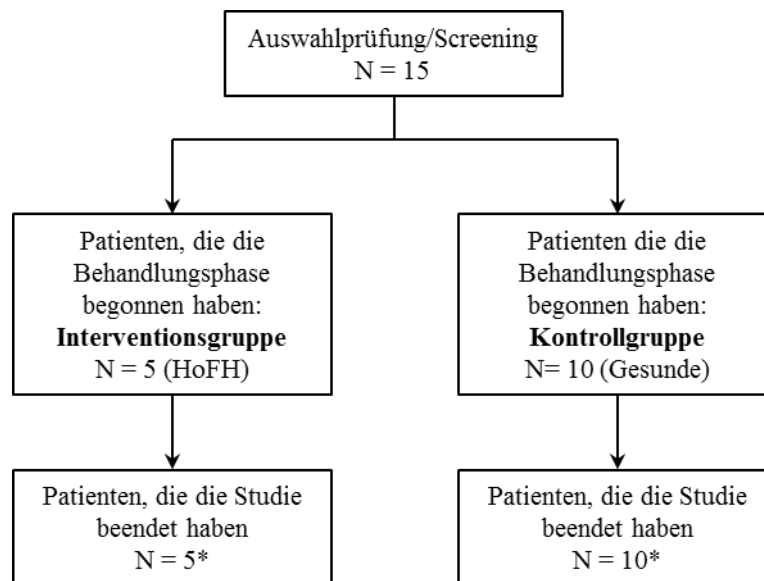


Abbildung 4-20: Flussdiagramm des Patientenflusses von Di Minno et al.

* Da keine weiteren expliziten Informationen zu möglichen Studienabbrechern und Patienten in der Kategorie des primären Zielkriteriums aus der Publikation zu extrahieren sind, wird angenommen, dass sich alle Patienten in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden und die Studie planmäßig beendet haben.

Tabelle 4-110 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Gordon et al. 1992

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie ist es, den Einfluss von LDL-Apherese auf den LDL-Cholesterin-Wert und das Vorkommen von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit homo- und heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie zu beurteilen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Eine multizentrische, randomisierte Studie mit optionalem Follow-Up. Screening-Phase: In einer 6-wöchigen Screening-Phase wurden alle Patienten auf eine Diät (American Heart Association Phase II) und die maximal tolerierte Arzneimitteldosierung eingestellt und stabilisiert. Wirksamkeitsphase: In dieser 18-wöchigen Phase haben alle Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) (n=10) LDL-Apherese als Therapiemaßnahme erhalten. Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) wurden randomisiert und haben entweder eine Kombinationstherapie aus Diät, Medikament und LDL-Apherese (n=45) oder eine Kontrolltherapie aus Diät und Medikament (n=9) erhalten (Verhältnis 4:1).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	In der Publikation nicht berichtet.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Wesentliche Einschlusskriterien: – Diagnostizierte heterozygote oder homozygote FH (keine Altersbeschränkung) – Heterozygote FH Patienten mit LDL-C- Level >160mg/dl trotz angepasster Diät und maximal tolerierter medikamentöser Behandlung oder mit angepasster Diät und dokumentierter Medikamentenintoleranz – HeFH wurde anhand der Anwesenheit von primärer Hypercholesterinämie, Sehnen-Xanthomen und familiärer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Vorgeschichte von primärer Hypercholesterinämie diagnostiziert – HoFH wurde zusätzlich zu den Kriterien für HeFH durch die Anwesenheit von < 20% funktionaler LDL Rezeptor Aktivität diagnostiziert – Abgabe einer schriftlichen Einverständniserklärung durch den Patienten. Wesentliche Ausschlusskriterien: – Körpergewicht <15kg oder >30% des Idealgewichts – Schwere kardiale Störungen wie z.B. Herzrhythmusstörungen, akute Herzinsuffizienz (New York Heart Association Functional Class IV), Herzinfarkt, Schlaganfall, unkontrollierbarer Bluthochdruck, Schwere Leberfunktionsstörungen, Diabetes Mellitus oder jegliche andere Erkrankung, die eine sichere Durchführung der Apherese aus Sicht des Prüfarztes ausschließt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Ort der Studiendurchführung: New York Hospital-Cornell Medical Center, New York. Teilnehmende Institutionen: Abbott Northwestern Hospital, Minneapolis; Heart Institute, Minneapolis; Baptist Memorial Hospital, Memphis; Baylor College of Medicine, Houston; Metabolic and Atherosclerosis Research Center, Cincinnati; Evanston Hospital, Evanston; National Institutes of Health, Department of Transfusion Medicine, Bethesda; Oregon Health Sciences University, Portland; The Rogosin Institute, New York; The University of Texas Health Science Center, Dallas. Ort der Laboruntersuchungen: Medical Research Laboratories Highland Heights, Kentucky.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	LDL Apherese: Für die LDL Apherese wurde das „Liposorber LA-15“ System benutzt (Kaneka America, New York). LDL-Apherese wurde einmal alle zwei Wochen während der ersten sechs Wochen der Wirksamkeitsphase durchgeführt. Während der restlichen 12 Wochen der Wirksamkeitsphase wurde die Frequenz der LDL-Apherese erhöht, sobald der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		durchschnittliche LDL Cholesterin Wert >130 mg/dl bei HeFH Patienten und >160 mg/dl bei HoFH Patienten betrug. Dies entsprach etwa alle 11 Tage eine LDL-Apherese bei HoFH Patienten und alle 14 Tage eine LDL-Apherese bei HeFH-Patienten. Als Gefäßzugang wurde bei der Mehrheit der Patienten die Ellenbeugen Vene verwendet.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Zielkriterien: Veränderung der folgenden Werte in mg/dl: – Gesamt-Cholesterin – LDL-C – HDL-C – Triglyzeride – Lipoprotein(a) Sekundäre Zielkriterien: Keine Angaben.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Um feststellen zu können, ob verbesserte Blutfettwerte zu verbesserten klinischen Ergebnissen führen, wurde im Nachhinein beschlossen, kardiovaskuläre Ereignisse und Veränderungen der Xanthome retrospektiv zu erfassen. Folgende kardiovaskuläre Ereignisse wurden retrospektiv erfasst: – Herztod – Koronare Revaskularisierung (Bypass-Operationen der Koronararterien) – Herzinfarkt – Zerebrovaskuläre Ereignisse.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	In der Publikation nicht berichtet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	In der Publikation nicht berichtet.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht näher berichtet.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde stratifiziert nach den teilnehmenden Behandlungszentren und in jedem Zentraum als Block durchgeführt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte	Nicht näher berichtet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht näher berichtet.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Die Studienteilnehmer waren nicht verblindet. b) Nicht verblindet. c) Die laboratorischen Nachweise der Lipide, der hämatologischen, biochemischen Messungen und der Koagulation wurden von einem zentralen Labor durchgeführt, dass die Gruppenzuteilung und klinischen Charakteristiken der Patienten nicht kannte.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	In der Publikation nicht berichtet.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die statistischen Analysen wurden vom Datenzentrum (ADK Research Pittsburgh) durchgeführt. Die Baseline-Werte wurden in den Behandlungszentren erhoben und an das Datenzentrum übermittelt. Die Daten wurden mit doppelter Prüfung in die Datenbank der Studie DEC VAX 3100 eingegeben. Die Patientencharakteristika und Lipid-Werte für homozygote und heterozygote Patienten der der Behandlungs- und Kontrollgruppe wurde per t-Test für kontinuierliche und per Chi-quadrat-Test für kategorische Variablen untersucht. Zur Bestimmung der p-Werte wurden zweiseitige Tests verwendet, ein p-Wert <0,05 wurde als signifikant angesehen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	In der Publikation nicht berichtet.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums	64 Patienten (HoFH, n=10; HeFH, n=54) wurden rekrutiert. a) Von 64 Patienten insgesamt wurden alle 54 HeFH-Patienten während der Wirksamkeitsphase randomisiert (1:4; Kontrollgruppe n = 9;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	berücksichtigt wurden	Intervention n = 45). Die HoFH-Patienten erhielten alle LDL-Apherese und wurden nicht randomisiert. b) Während der Wirksamkeitsphase haben 45 HeFH-Patienten die zu untersuchende Therapie bekommen, 9 HeFH-Patienten die Kontrolltherapie und alle 10 HoFH-Patienten wurden planmäßig mit LDL-Apherese behandelt. c) Es wurden insgesamt 48 HeFH-Patienten (40 Intervention und 8 Kontrolle) sowie 10 HoFH-Patienten in die Analyse des Zielkriteriums eingeschlossen, da nur für diese ausreichende Daten vorlagen
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	64 Patienten (HoFH, n=10; HeFH, n=54) wurden rekrutiert und in die Screening Periode eingeschlossen, von diesen beendeten alle Patienten diese Phase. Von 64 Patienten insgesamt wurden die 10 HoFH Patienten während der Wirksamkeitsphase ausschließlich mit LDL-Apherese behandelt. Die restlichen 54 HeFH-Patienten wurden randomisiert und 45 Patienten der Behandlungsgruppe und 9 der Kontrollgruppe zugeordnet. 10 HeFH-Patienten aus der Behandlungsgruppe haben die Wirksamkeitsphase nicht beendet (1 Ausschluss (keine Behandlung erhalten) und 9 drop-outs auf Grund von inadäquatem vaskulärem Zugang (n=5) und unerwünschten Ereignissen (n=4)). 1 HeFH-Patient aus der Kontrollgruppe wurde nach Randomisierung als nicht-HeFH-Patient identifiziert und dieser Patient wird daher nicht in der Analyse des Zielkriteriums berücksichtigt.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	In der Publikation nicht berichtet. Die Studie wurde 1992 publiziert.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	In der Publikation nicht berichtet, es wird von einem planmäßigen Beenden der Studie ausgegangen.
a: nach CONSORT 2010.		

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

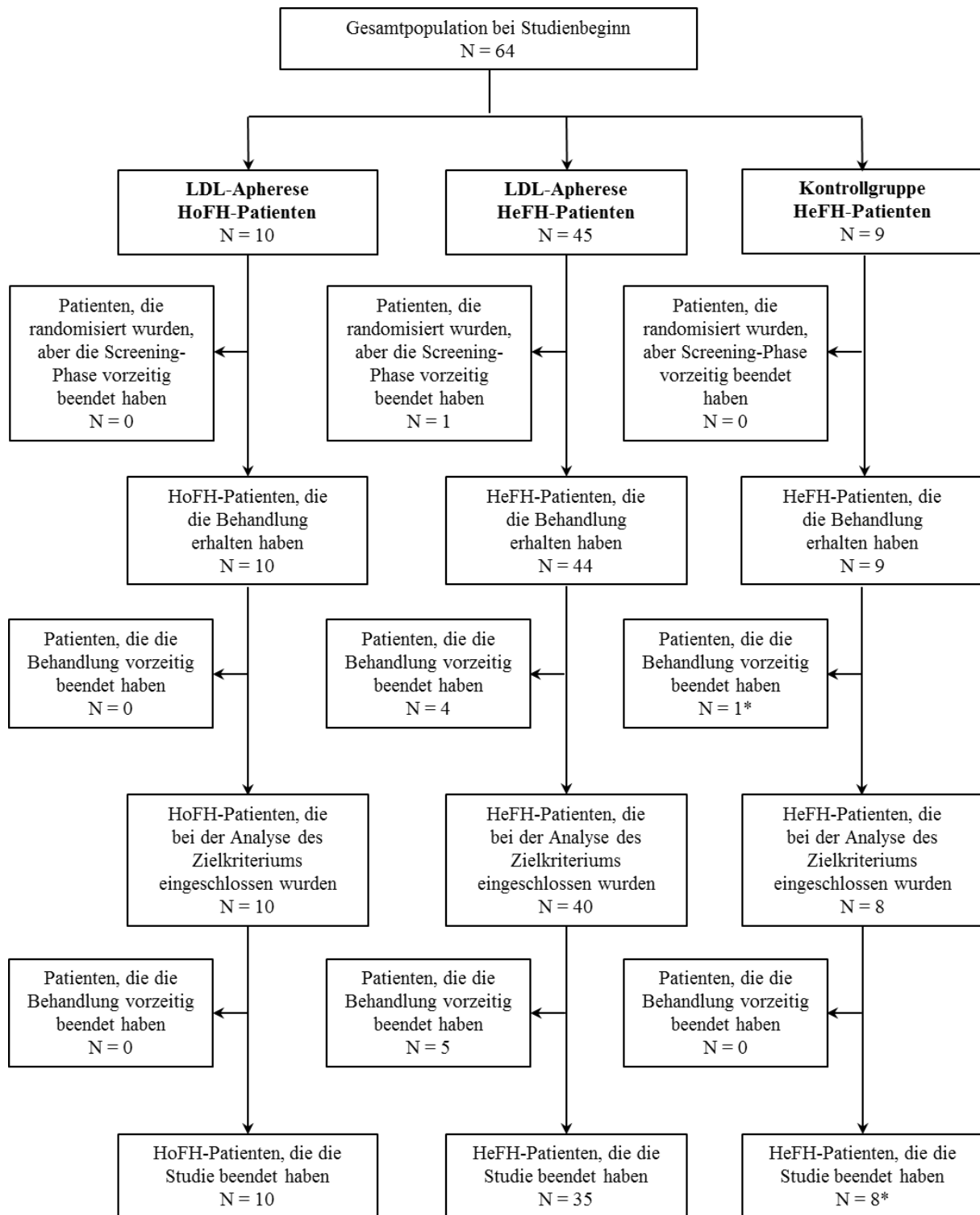


Abbildung 4-21: Flussdiagramm des Patientenflusses von Gordon et al. 1992

* Ein HeFH-Patient der Kontrollgruppe wurde nach Randomisierung als fälschlich HeFH-diagnostiziert identifiziert und daher von der Analyse des Zielkriteriums ausgeschlossen. Ob der Patient die Studie vor Beginn der Behandlungsphase abgebrochen hat, ist nicht berichtet.

Tabelle 4-111 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Gordon et al. 1998

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie ist es, den Einfluss von LDL-Apherese auf den LDL-Cholesterin Wert und das Vorkommen von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit homo- und heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie zu beurteilen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um ein nicht randomisiertes, offenes, optionales Follow-Up, dem eine multizentrische randomisierte Studie vorausging (Gordon et al., 1992). Optionale Follow-Up- Periode: Während dieser viereinhalb jährigen Periode bekamen Patienten, die die Wirksamkeitsphase der vorangegangenen Studie abgeschlossen haben, nach Zustimmung weiterhin die in der Wirksamkeitsphase verabreichte Therapie. Während der vorangegangenen Wirksamkeitsphase (Gordon et al., 1992) haben alle Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) LDL-Apherese als Therapiemaßnahme erhalten. Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterin-ämie (HeFH) wurden entweder auf eine Kombinationstherapie aus Diät, Medikament und LDL-Apherese oder einer Kombinationstherapie aus Diät und Medikament (Kontrollgruppe) randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht in der Publikation berichtet.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: – Alle Patienten, die die Wirksamkeitsphase von Gordon et al., 1992 abgeschlossen haben – Abgabe einer schriftlichen Einverständniserklärung
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Ort der Studiendurchführung: New York Hospital-Cornell Medical Center, New York Teilnehmende Institutionen: Abbott Northwestern Hospital, Minneapolis; Heart Institute, Minneapolis; Baptist

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Memorial Hospital, Memphis; Baylor College of Medicine, Houston; Metabolic and Atherosclerosis Research Center, Cincinnati; Evanston Hospital, Evanston; National Institutes of Health, Department of Transfusion Medicine, Bethesda; Oregon Health Sciences University, Portland; The Rogosin Institute, New York; The University of Texas Health Science Center, Dallas Ort der Laboruntersuchungen: Medical Research Laboratories Highland Heights, Kentucky
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	LDL-Apherese: Alle Patienten wurden mit LDL-Aphrese behandelt. Für die LDL-Aphrese wurde das „Liposorber LA-15“ System benutzt (Kaneka America, New York). Während der Follow Up-Periode wurde die Frequenz der LDL Apherese erhöht, sobald der durchschnittliche LDL-C-Wert >130 mg/dl bei HeFH-Patienten und >160 mg/dl bei HoFH-Patienten betrug. Dies entsprach etwa alle 11 Tage eine LDL-Apherese bei HoFH Patienten und alle 14 Tage eine LDL-Apherese bei HeFH-Patienten. Als Gefäßzugang wurde bei der Mehrheit der Patienten die Ellenbeugen-Vene verwendet.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Zielkriterien: Veränderung der folgenden Werte in mg/dl: – Gesamt-Cholesterin – LDL-C – HDL-C – Triglyzeride – Lipoprotein(a)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Um feststellen zu können, ob verbesserte Blutfettwerte zu verbesserten klinischen Ergebnissen führen, wurde im Nachhinein beschlossen, kardiovaskuläre Ereignisse und Veränderungen der Xanthome retrospektive zu erfassen. Folgende kardiovaskuläre Ereignisse wurden retrospektiv erfasst: – Herztod – Koronare Revaskularisierung (Bypassoperationen der Koronararterien) – Herzinfarkt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		– Zerebrovaskuläre Ereignisse
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	In der Publikation nicht berichtet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	In der Publikation nicht berichtet.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung der Studie Gordon et al., 1992, wurde stratifiziert nach den teilnehmenden Behandlungszentren durchgeführt. Die Extensionsstudie Gordon et al., 1998, war nicht randomisiert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Die Studienteilnehmer waren nicht verblindet. b) Nicht verblindet. c) Nicht verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die statistischen Analysen wurden vom Datenzentrum (ADK Research Pittsburgh) durchgeführt. Die Baseline-Werte wurden in den Behandlungszentren erhoben und an das Datenzentrum übermittelt. Die Daten wurden mit doppelter Prüfung in die Datenbank der Studie DEC VAX 3100 eingegeben. Die Patientencharakteristika und Lipid-Werte für homozygote und heterozygote Patienten der der Behandlungs- und Kontrollgruppe wurde per t-Test für kontinuierliche und per Chi-quadrat-Test für kategoriale Variablen untersucht. Zur Bestimmung der p-Werte wurden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		zweiseitige Tests verwendet, ein p-Wert <0,05 wurde als signifikant angesehen. (Angaben hierzu wurde was der Publikation Gordon et al. 1992 entnommen, sofern sie nicht in Gordon et al. 1998 berichtet wurden.)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	In der Publikation nicht berichtet.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Während der Follow Up-Periode hat keine Randomisierung stattgefunden. Die Patienten wurden alle mit LDL-Apherese behandelt. b) 10 HoFH-Patienten und 39 HeFH-Patienten wurden planmäßig mit LDL-Apherese (+Diät und mLLT) behandelt. c) 29 Patienten (7 HoFH Patienten und 22 HeFH Patienten) wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums (der Gesamt-Cholesterin-Reduktion, LDL-C-Reduktion und der HDL-C-Reduktion) berücksichtigt.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Von 54 möglichen Patienten haben alle 10 HoFH-Patienten, 30 HeFH-Patienten der Behandlungsgruppe und alle 9 HeFH-Patienten der Kontrollgruppe eingewilligt an der Follow-Up-Periode teilzunehmen. 29 (7 HoFH- und 22 HeFH-Patienten) der 49 Follow-Up-Kandidaten haben die Studie vollständig beendet. 20 Patienten haben die LDL-Apherese während der Follow-Up-Periode frühzeitig beendet. Gründe für das frühzeitige Abbrechen der LDL-Apherese während der Follow-Up-Periode: • Finanzielle Gründe (7 Patienten) • Fehlende Überzeugung gegenüber der Behandlung (5 Patienten) • Malignität (2 Patienten) • Umzug (2 Patienten) • Behandlung nicht länger von Nöten (1 Patient) • Wiederkehrende Zugangsschwierigkeiten (1 Patient) • Gefühl von Müdigkeit (1 Patient) • Kongestives Herzversagen (1 Patient)
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	In der Publikation nicht berichtet. Die Studie wurde 1998 publiziert.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	In der Publikation nicht berichtet. Es wird von einem planmäßigen Beenden der Studie ausgegangen.
a: nach CONSORT 2010.		

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

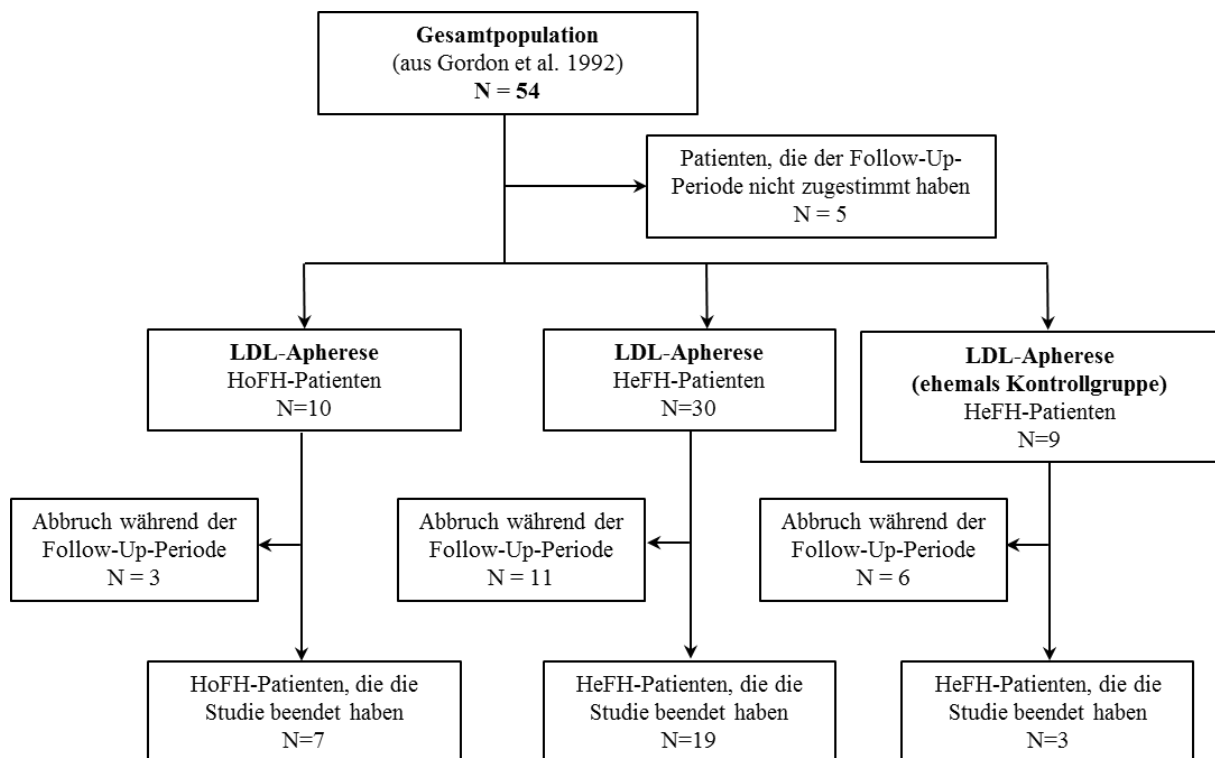


Abbildung 4-22: Flussdiagramm des Patientenflusses von Gordon et al. 1998

Die Gründe für den Ausschluss der Studie sind im Item 13b des CONSORT-Statements beschrieben. Die Zuordnung der Studienabbrucher zu den Behandlungsgruppen wurde auf Basis der Ergebnisdarstellung in der Publikation vorgenommen, da diese nicht explizit berichtet wird.

Tabelle 4-112 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Greaves et al.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Lebensqualität, klinische und labortechnische Beurteilungen und kardiovaskuläre Zustände sollten in 7 HoFH-Patienten, welche mit LDL Apherese behandelt worden sind, dargestellt werden.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es liegt eine offene, nicht randomisierte, unkontrollierte Beobachtungsstudie vor.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	In der Publikation nicht berichtet.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	HoFH-Patienten, die mit LDL-Apherese behandelt werden. Eine schriftliche Einverständniserklärung der Patienten liegt vor.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Es wird von Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Norwegen gesprochen. Hinzu kommt, dass alle Autoren Norweger sind und nur norwegische Kliniken bzw. Institutionen genannt werden. Deswegen wird davon ausgegangen, dass die Studiendurchführung ausschließlich in Norwegen stattfand. Die LDL-Apherese-Behandlung und die Erhebung des kardiovaskulären Status wurden an den lokalen Krankenhäusern vorgenommen. Die Koordination der Erhebung fand bei der Lipid-Klinik des Osloer Universitätskrankenhauses Rikshospitalet statt, die die Patienten seit Diagnose begleitet hat. Die Studie wurde als „Qualitätssicherungsprojekt“ betrachtet und daher nicht als klinische Studie registriert. Es liegt aber eine Genehmigung des <i>Regional Committee for Medical and Health Research Ethics</i> vor.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	LDL-Apherese; die begleitende lipidsenkende Medikation wurde mit 9 (2-35) Jahren und die LDL-Apherese mit 10 (6-44) begonnen. Letztere wurde einmal wöchentlich begleitend zu der maximal tolerierten Dosis von Statinen und Ezetimib angewandt.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien,	– Messung der Lebensqualität durch

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	den Fragebogen SF-36. – Erhebung von Nebenwirkungen wie schmerzhafte Fisteln oder Hypotension. – Der mittlere LDL-C-Spiegel vor und nach der Apherese-Behandlung. – je nach individueller Einschätzung wurde der kardiovaskuläre Status mittels Doppler-Ultraschographie, Echokardiographie, Belastungs-Stress-Test, Nuklear-Stress-Test oder 64-Schnitt-CT koronarer Angiographie (CTCA) mit Calcium-Scoring vorgenommen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	In der Publikation nicht berichtet.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studie wurde als ein „Qualitätssicherungsprojekt“ bezeichnet, bei dem alle in Norwegen mit LDL-Apherese behandelten HoFH-Patienten beobachtet werden. Es wurde keine Fallzahlbestimmung berichtet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	In der Publikation nicht berichtet.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend; es liegt eine Beobachtungsstudie vor, die nicht randomisiert ist.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend; siehe Item 8a.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend; siehe Item 8a.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend; siehe Item 8a.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend; es liegt keine Verblindung vor.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	In der Publikation nicht berichtet.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Daten werden als Median (Min-Max) berichtet, sollte nichts Abweichendes angegeben sein. Der mittlere Intervall-LDL-C-Wert zwischen den LDL-Apherese-Behandlungen wurde mittels der Formel nach Kroon al. berechnet und der Rebound-Koeffizient von 0,64 nach Thompson et al. verwendet (Zitate siehe Original-Publikation). Weitere Details der Auswertung sind in der Publikation nicht berichtet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	In der Publikation nicht berichtet.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	In der Beobachtungsstudie wurden insgesamt 7 Patienten mit HoFH beobachtet (von insgesamt 8 in Norwegen identifizierten HoFH-Patienten). a) Es lag keine Randomisierung vor. b) 7 Patienten c) 7 Patienten Da keine weiteren Informationen zu möglichen Studienabbruchern und Patienten in der Kategorie des primären Zielkriteriums aus der Publikation zu extrahieren sind, wird angenommen, dass sich alle Patienten in der primären Zielkategorie befanden und keiner die Behandlung abgebrochen hat.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	In der Publikation nicht berichtet, s. Item 13a.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	In der Publikation nicht berichtet. Die Studie wurde 2012 publiziert. Die mittlere Behandlungszeit der Patienten mit LDL-Apherese betrug 11 (1-24) Jahre.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
a: nach CONSORT 2010.		

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

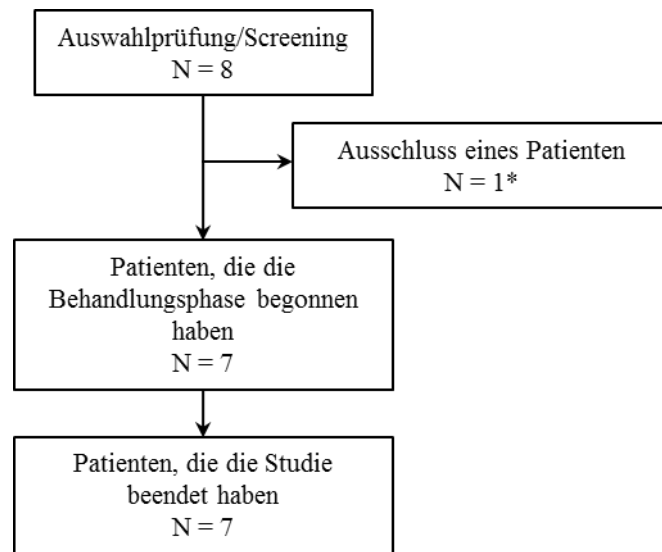


Abbildung 4-23: Flussdiagramm des Patientenflusses von Graesdal et al.

* Dieser Patient hat eine Lebertransplantation erhalten und wurde anschließend nur noch mit oraler lipidsenkender Medikation behandelt.

Tabelle 4-113 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie von Koga et al.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung des Langzeiteffektes von LDL-Apherese auf die Atherosklerose der Halsschlagarterien in schweren HoFH-Patienten mittels Ultraschographie-Untersuchung.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	In der Publikation nicht explizit berichtet. Die Studie scheint offen gewesen zu sein und nicht randomisiert, aber kontrolliert. 11 Patienten mit schwerer FH (2 HoFH, 9 HeFH) wurden mit 10 Patienten mit milder HeFH verglichen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	In der Publikation nicht berichtet.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	In der Publikation nicht explizit berichtet. Es wurden Patienten mit schwerer FH (HoFH und HeFH) sowie als Kontrollgruppe mit milder HeFH eingeschlossen. Die Diagnose wurde anhand Totalcholesterin-Werten > 260 mg/dL, Verdickung der Achilles-Sehne und Familiengeschichte gestellt. HoFH wurde mittels LDL-Rezeptor-Assay mit Fibroblasten oder Lymphozyten bestätigt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Explizit nicht berichtet, jedoch alle Autoren sind Japaner und nur japanische Institute genannt, sodass davon auszugehen ist, dass die Studiendurchführung in Japan stattgefunden hat.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Behandlung im Interventionsarm war im Mittel 7,8 Jahre lang. Die Behandlung im Kontrollarm betrug im Mittel 5,5 Jahre bzw. mindestens 4 Jahre. LDL-Apherese wurde mit Cholesterin-reduzierenden Medikamenten (10-20 mg/Tag Pravastatin für 11 Patienten und 750-1000 mg/Tag Probucol für 10 Patienten) kombiniert. Die Patienten des Interventionsarms wurden zum Teil generell mit einem Dextransulfat-Adsorptions-System behandelt, allerdings wurde ein Teil ursprünglich mit Doppelfiltrations-Plasmapherese behandelt. Die mittlere Behandlungsdauer betrug $7,8 \pm 2,2$ Jahre. Das LDL-Apherese-Intervall betrug alle 2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Wochen für HoFH-Patienten und alle 2-4 Wochen für HeFH-Patienten. Die Ultrasonographie-Untersuchungen wurden für den Interventionsarm im Mittel $6,3 \pm 2,8$ Mal durchgeführt in jährlichen Intervallen im Mittel von $6 \pm 2,8$. Die Kontrollgruppe wurde mit einer diätischen und Cholesterin-reduzierenden medikamentösen Therapie (8 Patienten bekamen Pravastatin, 7 Patienten Probucol) behandelt. Für den Kontrollarm wurden die Ultrasonographie-Untersuchungen im Mittel $3,9 \pm 1,0$ Mal durchgeführt, mit einem Intervall von im Mittel $5,5 \pm 1,5$ Jahren.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	B-Mode ultrasonographische Veränderungen (Aloka SSD-650 mit einem 7,5-10 MHz-Transducer und Laser-Imager FL-1M 2636 II (Fuji Medical) für die Aufnahme) von atheromatösen Plaques der Carotis (Arteria carotis communis bzw. Halsschlagader) und Bifurkation der Carotis sowie die jährliche Progressionsrate der frühen Atherosklerose der Carotis.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	In der Publikation nicht berichtet.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	In der Studie nicht berichtet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	In der Publikation nicht berichtet.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend; keine randomisierte Studie.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend; siehe Item 8a.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend; siehe Item 8a.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend; siehe Item 8a.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung	Nicht zutreffend; es lag keine Verblindung vor.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	In der Publikation nicht berichtet.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die jährliche Progressionsrate der frühen Atherosklerose der Carotis wurde mittels sequentieller Messungen der mittleren maximalen Intima-Media-Dicke (IMT) der Carotis berechnet. Die LDL-C-Werte wurden mittels der Friedewald Formel berechnet: $\text{LDL-C} = \text{TC} - \text{HDL-C} - \text{TG}/5$ Während der LDL-Apherese werden die Lipid-Werte vor und nach der Prozedur gemessen. Der zeitlich gemittelte LDL-C-Wert wurde wie folgt bestimmt: Durchschnittlicher Wert über die Zeit (TAC) $\text{LDL-C} = (\text{bc} + 5\text{a} - 5\text{b})/\text{C}$ a= post-LDL-C Level b= pre-LDL-C Level C= Tage zwischen den einzelnen Prozeduren Evaluation erfolgte durch den Student's t-Test oder Welch's t-Test sowie durch Fisher's Wahrscheinlichkeitstest und durch Korrelationsanalysen nach Pearson. Das Signifikanzniveau wurde auf $P < 0,05$ festgelegt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	In der Publikation nicht detailliert berichtet. Es wurde die LDL-C-Wert-Reduktion für HoFH- und HeFH-Patienten separat dargestellt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Behandlungsarm: 11 Patienten (2 HoFH, 9 HeFH) Kontrollarm: 10 HeFH-Patienten a) Es lag keine Randomisierung vor. b) 11 Intervention; 10 Kontrollarm c) 11 Intervention; 10 Kontrollarm Da keine weiteren expliziteren Informationen zu möglichen Studienabbruchern und Patienten in der Kategorie des primären Zielkriteriums aus der Publikation zu extrahieren sind, daher wird angenommen, dass alle Patienten für das primäre

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zielkriterium berücksichtigt wurden.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	1 Patient starb während der Behandlungsphase.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	In der Publikation nicht berichtet. Die Studie wurde 1999 publiziert.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	In der Publikation nicht berichtet, es wird davon ausgegangen, dass die Studie planmäßig beendet wurde.
a: nach CONSORT 2010.		

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

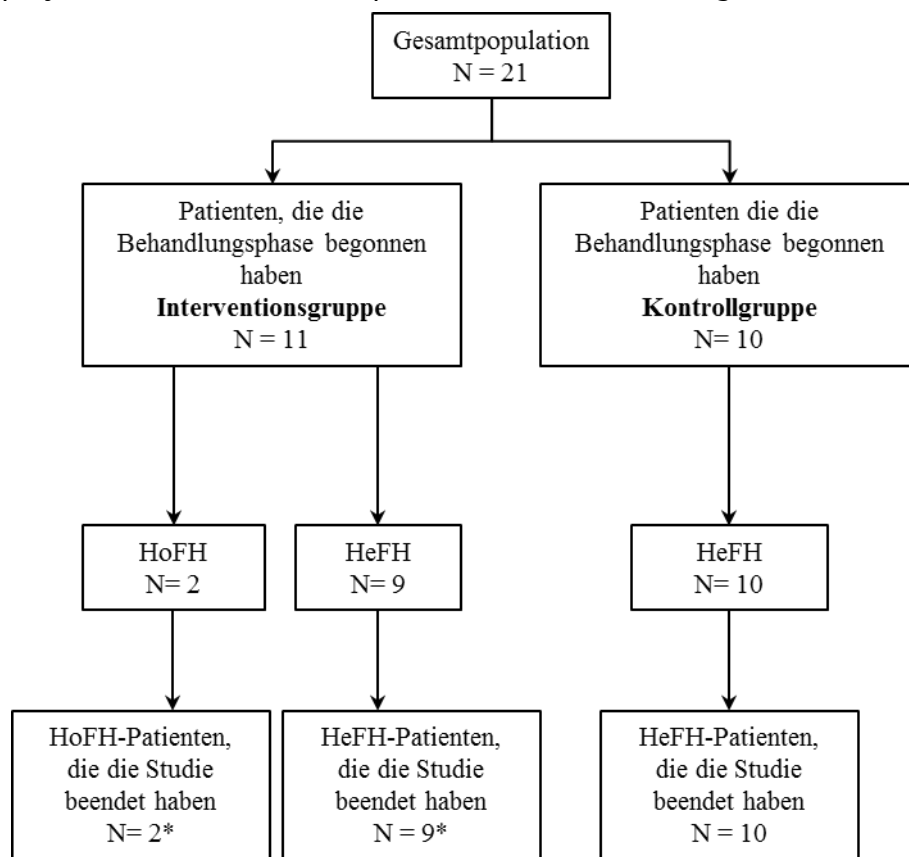


Abbildung 4-24: Flussdiagramm des Patientenflusses von Koga et al.

* Es wird über einen Todesfall während der LDL-Apherese-Behandlung berichtet, allerdings wird nicht deutlich, ob dieser bei den HoFH- oder HeFH-Patienten vorlag. Die Werte der LDL-C-Reduktion werden für beide HoFH- als auch für alle 9 HeFH-Patienten berichtet.

Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AEGR-733-025 (LOWER)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Register wurde initiiert, um die Langzeit-Sicherheit und Wirksamkeit von Lomitapid in der klinischen Praxis zu evaluieren. Es soll das Auftreten folgender Sicherheitsereignisse ermittelt werden: – hepatische Veränderungen – gastrointestinale Ereignisse – Tumore – Ereignisse, die mit Blutgerinnungsstörungen (Koagulopathie) in Zusammenhang stehen – MACE (<i>major adverse cardiovascular events</i>) – Todesfälle, einschließlich der Todesursache Das Auftreten und der Ausgang von mit Lomitapid-behandelten Frauen (ggf. Aufnahme in ein separates Register (AEGR-733-027) werden beobachtet. Evaluation der Langzeit-Wirksamkeit von Lomitapid bezüglich der Kontrolle von Serum-Lipidkonzentrationen in klinischer Praxis. Evaluation des Folgens der Screening- und Beobachtungs-Empfehlungen von Aegerion (s. Fachinformation und Schulungsmaterial zur Risikominimierung von Lomitapid) durch die verschreibenden Ärzte.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Prospektive, einarmige, multizentrische, offene Langzeit-Beobachtungskohortenstudie. Die Studie ist keine Interventionsstudie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: – Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre), die eine der folgenden beiden Kriterien erfüllen: • Beginn der Lomitapid-Behandlung bei Eintritt in das Register • Beginn der Lomitapid-Therapie innerhalb der letzten 15 Monate vor

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Eintritt in das Register, sofern Lomitapid in dem jeweiligen Land kommerziell verfügbar ist – Patienten müssen die Fähigkeit haben, die Anforderungen der Studie zu verstehen und eine schriftlichen Einwilligungserklärung unterschrieben haben und bereit sein, die Studiendaten erheben zu lassen. (Off-label-Anwendung ist kein Ausschlusskriterium. Patienten aus Programmen für namentlich erfasste Patienten (<i>Named Patient</i>-Programm) können ebenfalls teilnehmen.) Ausschlusskriterien: – Patienten, die Lomitapid im Rahmen klinischer Studien erhalten. – Patienten, die eine experimentelle Substanz erhalten, welche als jegliches Medikament oder biologische Substanz, die nicht Lomitapid ist und noch nicht im jeweiligen Land zugelassen ist, definiert ist.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die ersten teilnehmender Länder des globalen Registers wurden anhand der kommerziellen Verfügbarkeit von Lomitapid bestimmt. Patienten aus <i>Named Patient</i>-Programmen werden zur Teilnahme aufgefordert. In allen Ländern, in den Lomitapid kommerziell verfügbar ist, werden alle Ärzte, die erwachsene Patienten mit Lomitapid behandeln, aufgefordert an der Studie teilzunehmen. Alle teilnehmenden Ärzte werden hinsichtlich des Studienprotokolls geschult. Die Patientenrekrutierung wird jährlich im Rahmen der Zwischenberichte evaluiert. Teilnehmende Ärzte: USA n = 33 Kanada n = 2 Niederlande n = 1 Teilnehmende Patienten: USA n = 83 Niederlande n = 1
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Studie ist keine Interventionsstudie, alle Behandlungsentscheidungen werden von dem jeweiligen behandelnden Arzt getroffen und nicht vom Studiendesign oder Studienprotokoll beeinflusst. Die Lomitapid-Mesilat-Kapseln (5, 10, 20, 40 oder 60 mg je nach Zulassung in den

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		jeweiligen Ländern) wurden nach Therapieempfehlung des jeweiligen Arztes oral verabreicht und auftitriert. Off-label-Anwendung von Lomitapid z. B. bei nicht HoFH-Patienten führte nicht zum Ausschluss aus dem Register, die jeweilige Diagnose wurde aber dokumentiert.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Baseline-Charakteristika: Die Charakteristika der Erkrankung zum Baseline-Zeitpunkt (Beginn der Lomitapid-Behandlung) werden dargestellt. Diese sind mind. Basis der Diagnose, klinische Präsentation, Familiengeschichte, Genotypisierung, vergangenen Therapien der Hypercholesterinämie, Frequenz der derzeitigen Apherese-Behandlung, aktuelle lipidsenkende Therapie, Instruktionen für Diätempfehlungen. Sicherheitsendpunkte: Das Register sammelt alle Informationen über die Sicherheit von Lomitapid in klinischer Anwendung. Unerwünschte Ereignisse beinhalten die Gesamtrate, schwerwiegende UEs (SUEs), nicht-schwerwiegende unerwünschte Reaktionen (NSURs) und Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses (UESIs). Als UESIs sind die folgenden Ereignisse definiert: – Hepatische Ereignisse ○ Anstieg hepatischer Transaminasen, die eine Unterbrechung der Lomitapid-Behandlung bedingen ○ Hepatische Transaminasen > 3x ULN, die trotz Dosisreduktion oder Unterbrechung bestehen bleiben ○ Hepatische Transaminasen $\geq$ 5x ULN ○ symptomatische Leberverletzung ○ andere hepatische Evaluationen, Tests oder Histologien von Leberbiopsien, Bildgebende Verfahren und Biomarker-Messungen – gastrointestinale Ereignisse (GI UEs) ○ Ereignisse, die zu permanenter Unterbrechung führen ○ Hospitalisierungen auf Grund

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		von GI UEs ○ Ereignisse, die zu weiteren Untersuchungen führen, wie Endoskopie – Tumore ○ des Dünndarms ○ der Leber ○ kolorektal ○ des Pankreas Weitere Ereignisse speziellen Interesses: – MACE Ereignisse ○ MI ○ Hospitalisierungen auf Grund von Angina und nicht-stabiler Angina ○ koronare Revaskularisierungen ○ Schlaganfall (andere als zerebrale Blutung) ○ transienter ischämischer Anfall ○ kardiovaskulärer Todesfall – Tod mit Todesursache – Schwangerschaft Wirksamkeitsendpunkte: – Ausmaß der Reduktion des Serum-LDL-C von Baseline (absolut und prozentual) – Absolute und prozentuale Änderung von Baseline in Total-Cholesterin, nicht-HDL-C, Apo B, Triglyzeriden, Lp(a), HDL-C, apo-AI und VLDL-C – Änderungen der Begleitmedikation und der Apherese-Behandlungen Überwachen der Effektivität der Risikominimierung: – Evaluation der Adhärenz verschreibender Ärzte und Patienten sowie weiterer an der Behandlung beteiligter Personen entsprechend des jeweiligen regionalen Anwendungsgebiets in den folgenden Bereichen: ○ Leberscreening und Beobachtung ○ INR-Beobachtung in Patienten, die Kumarin einnehmen ○ Dosis-Auftitrierung ○ Adhärenz zu diätischen Empfehlungen und Vitamin E und Fettsäuren Ergänzung ○ Dosierung von Lomitapid bei gleichzeitiger Anwendung von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Cyp3A-Inhibitoren und oraler Kontrazeptiva Untersuchungszeitpunkte: – Die Studientage werden relativ zu dem ersten Tag der Einnahme der Studienmedikation und zum Studienstart nummeriert. Studientag 0 entspricht in der Analyse Tag 1. – Der Baseline-Wert ist als die letzte Messung vor der ersten Lomitapid-Einnahme definiert. – Nach Baseline können die Untersuchungszeitpunkte variieren. – Die Untersuchungszeitpunkte waren im ersten Jahr monatlich und anschließend alle drei Monate. Der genaue Untersuchungszeitpunkt konnte in einem Intervall nahe dem Zieltag liegen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es gibt keine Berechnung der Power der Studie, da die Studienziele deskriptiv und nicht inferentiell sind. Die Studiengröße wurde anhand praktischer und statistischer Überlegungen geschätzt. Die Verfügbarkeit des Produkts ist von der Zulassung in den jeweiligen Ländern abhängig und kann somit einige Monate dauern. Aegerion schätzt, dass mind. 300 Patienten innerhalb der ersten vier Jahre rekrutiert werden können.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	LOWER wurde zur Zulassung unter Exceptional Circumstances initiiert und es wird über die gesamte Studiendauer ein jährlicher Zwischenbericht von dem jeweiligen März-Datenschnitt angefertigt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	nicht zutreffend, es liegt keine Randomisierung vor, da es sich um ein Register handelt.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	nicht zutreffend, s. Item 8
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	nicht zutreffend, s. Item 8
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	nicht zutreffend, s. Item 8

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	nicht zutreffend, s. Item 8
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um ein offenes Register. a) Die Probanden/Patienten waren nicht verblindet. b) Diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, waren nicht verblindet. c) Diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, waren nicht verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant, da die Studie nicht verblindet war.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Full-Analysis-Set (FAS) Die Patienten, die mindestens eine Dosis Lomitapid erhalten haben (auch vor Beginn der Studie) und die mindestens einen sogenannten „Post-Index“-Wert haben. Hiermit sind alle Daten gemeint, die nach der ersten Lomitapid-Dosis erhoben wurden. Daher beinhaltet die FAS-Population auch Patienten, die Lomitapid erhalten haben, aber keinen Untersuchungszeitpunkt der Studie vorweisen können. Die FAS-Population wird für die Sicherheit und Wirksamkeit der Lomitapid-Behandlung herangezogen. Cyp3A-Analyse-Set (CYPAS) Der Teil der FAS-Population, die mindestens eine Dosis Lomitapid und begleitend eine Dosis eines schwachen Cyp3A-Inhibitors einnahmen. Diese Population wird für eine Untergruppen-spezifische Analyse verwendet. (Moderate oder starke Cyp3A-Inhibitoren sind bei der Anwendung von Lomitapid kontraindiziert. Diese Patienten werden gelistet und eng überwacht.) Kumarin-Analyse-Set Der Teil der FAS-Population, die mindestens eine Dosis Lomitapid und begleitend eine Dosis Kumarin einnahmen. Diese Population wird für eine Untergruppen-spezifische Analyse verwendet. Allgemeine Methoden und Darstellung Fehlende Daten werden im Allgemeinen nicht ersetzt, da die Population mit vorhandenen Daten zu stark variiert. Alle Analysen werden mittels SAS[®] für Windows durchgeführt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(SAS Institute, Cary, North Carolina (NC) Version 8.2 oder höher. Die Hauptziele der Studie sind die Evaluation der Langzeit-Sicherheit und –Wirksamkeit von Lomitapid unter Bedingungen einer normalen klinischen Anwendung und die Evaluierung der Risikominimierungs-Maßnahmen. Es werden Übersichtstabellen angefertigt, welche die Anzahl der Beobachtungen, Mittelwert, Standardabweichung und prozentualer Anteil je Kategorie für kategorische oder geordnete kategorische Daten. Zusätzlich werden 95 % Konfidenzintervalle für alle Sicherheitsendpunkte berechnet. Sicherheit Für alle Sicherheitsereignisse werden die nicht-adjustierte Inzidenzrate und die Expositions-adjustierte Inzidenzrate (per 100-Personen-Jahre, berechnet als die Summe der individuellen Gesamtexposition (Tage) dividiert durch 365,25)) sowie bi-nominale Konfidenzintervalle berechnet. Generalisierte lineare oder logistische Regressionsmodelle werden, sofern sinnvoll, verwendet, um den Einfluss erklärender Variablen auf das Auftreten von Sicherheitsereignisse zu untersuchen. Erklärende Variablen können z. B. Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Alkoholkonsum, vorherige Krankheitsgeschichte (z. B. MACE, Lebererkrankungen, GI Erkrankungen, Blutungsereignisse), Begleitmedikation, welche Lomitapid beeinflusst (z. B. Cyp3A-Inhibitoren) und Kumarin-Medikamente sein. Diese Modelle werden nur wenn sinnvoll und möglich berechnet und dargestellt. Es wird zusätzlich je eine Sicherheitsanalyse für SUEs und UESIs während der Lomitapid-Behandlung vor Studieneintritt für Patienten, die die Behandlung fortführten und für die, die sie nicht fortführten, berechnet. Wirksamkeit Bezüglich LDL-C (und der anderen Lipidparameter) wird das Ausmaß der Reduktion in Serum-LDL-C von Baseline in absoluter und prozentualer Änderung dargestellt. Außerdem werden Reduktionen der Begleittherapie (medikamentös und Apherese) analysiert. Ein generalisiertes lineares Model wird verwendet, um den Einfluss erklärender Variablen auf das Auftreten von Wirksamkeitsendpunkten zu

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		untersuchen. Es werden Responder-Analysen zur LDL-C-Reduktion durchgeführt: – Patienten mit einer Reduktion von Baseline > 50 % – Patienten mit einer Reduktion von Baseline < 15 % – Patienten mit einem LDL-C von < 70 mg/dL (< 1,8 mmol/L) – Patienten mit einem LDL-C von < 100 mg/dL (< 2,5 mmol/L) Cyp3A-Inhibitoren Gleichzeitige Verwendung von Cyp3A-Inhibitoren kann die Exposition mit Lomitapid erhöhen. Daher werden Dosisanpassungen empfohlen. Die Sicherheitsdaten solcher Patienten werden separat analysiert und das Auftreten aller UEs (insb. hepatische und GI) werden mit den Patienten verglichen, die keine Cyp3A-Inhibitoren einnehmen. Gleichzeitig wird überprüft, ob ein entsprechendes Sicherheitsereignis auch in einer größeren Reduktion in LDL-C resultierte. Risikominimierungs-Strategien Bezüglich der Effektivität der Risikominimierungs-Strategien wird ein generalisiertes lineares Modell verwendet, um den Effekt dieser Strategien auf Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte zu untersuchen. Indikation der Lomitapid-Anwendung Das Register beinhaltet Daten über die Indikation für die Lomitapid-Behandlung. Ergebnisse werden kombiniert und stratifiziert nach Indikation der Anwendung dargestellt. Anzahl der Patienten je Zeitpunkt Die Anzahl der Patienten an den einzelnen Untersuchungszeitpunkten variiert je nachdem wie viele Patienten diesen Zeitpunkt wahrgenommen haben. Historischer/nicht adjustierter indirekter Vergleich Es liegt keine Vergleichsgruppe vor, doch sobald epidemiologische Daten einer Vergleichsgruppe mit HoFH und ähnlichen demographischen und Risiko-Charakteristika vorliegen, wird ein Vergleich mit dieser Gruppe durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es werden keine Subgruppenanalysen im Protokoll genannt. Im SAP ist erwähnt, dass Patienten, die vor Studienbeginn mit der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Lomitapid-Behandlung begonnen haben (prävalent) und Patienten, die bei oder nach Studienbeginn mit der Lomitapid-Therapie begonnen (inzident) separat dargestellt wurden. Übersicht zur Darstellung unadjustierter und Expositions-adjustierter Inzidenzraten werden dargelegt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Es lag keine Randomisierung vor. a) 84 Patienten wurden rekrutiert. b) 83 Patienten erhielten Lomitapid. c) 83 Patienten wurden im Full Analysis Set berücksichtigt.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Von 84 rekrutierten Patienten verbleiben derzeit (März 2015) 78 Patienten in der Studie. 3 Patienten (USA) beendeten die Behandlung und brachen die Studienteilnahme ab. Gründe waren ein Todesfall, ein Patient, der nicht mehr erreicht wurde und ein Patient, der die Einverständniserklärung widerrief. 2 Patienten (USA) beendeten die Studienteilnahme, aber nicht die Behandlung mit Lomitapid. Ein Patient widerrief die Einverständniserklärung und bei dem zweiten sind die Gründe nicht bekannt. 1 Patient hatte keine Post-Baseline-Daten, da die Studie auf Grund fehlender Krankenversicherung abgebrochen werden musste. (4 Patienten (USA) beendeten die Behandlung mit Lomitapid, verblieben aber in der Studie.)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie begann am 1. März 2014.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch laufend. Die FDA forderte eine Laufzeit von 10 Jahren ab dem 300. Patienten (Studienende voraussichtlich am 1. März 2028), wohingegen die EMA mind. 10 Jahre, aber kein geplantes Studienende vorschrieb.
a: nach CONSORT 2010.		

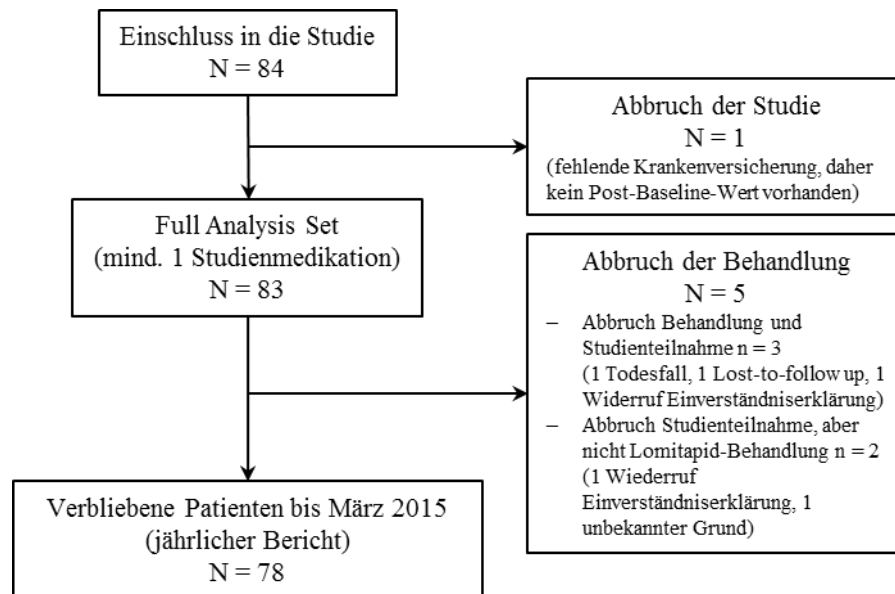


Abbildung 4-25: Flussdiagramm des Patientenflusses der Extensionsstudie AEGR-733-025 (LOWER)

Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AEGR-733-024

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel dieser Studie war die Bestimmung des Einflusses von Atorvastatin, einem schwachen Cyp3A-Inhibitor auf die Pharmakokinetik (PK) von Lomitapid und dessen zwei Metaboliten, M1 und M3. Sekundäre Ziele waren • der Vergleich der Effekt von Atorvastatin auf die PK von Lomitapid bei gleichzeitiger versus 12-Stunden-versetzter Gabe der Medikamente. • die Bestimmung des Effekts von Atorvastatin auf die PK der zwei primären Metaboliten von Lomitapid, M1 und M3, bei gleichzeitiger versus 12-Stunden-versetzter Gabe der Medikamente.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	AEGR-733-024 ist eine prospektive, randomisierte, offene zweiarmlige Phase I-Studie zur Bestimmung des Effekts von Atorvastatin, einem schwachen Cyp3A-Inhibitor, auf die PK von Lomitapid. Die Studie fand in einem einzigen Zentrum statt. Die gesunden Studienteilnehmer wurden innerhalb von 28 Tagen vor Studienbeginn ausgewählt. Vor der Lomitapid-Gabe an Tag 1 der Studie wurden die Teilnehmer 1:1 auf zwei Arme aufgeteilt: 1) gleichzeitige Gabe von Lomitapid und Atorvastatin 2) Staffelung der Gabe von Lomitapid und Atorvastatin über 12 Stunden.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab keine Änderungen der Methodik nach Studienbeginn.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: • Alter ≥ 18 und ≤ 55 Jahre • BMI $\geq 18,5$ und $\leq 32,0$ kg/m² • Gesamtkörpergewicht > 110 lbs (50 kg) • Bei guter Gesundheit, bestimmt anhand einer detaillierten klinischen Geschichte und einer kompletten physischen Untersuchung einschließlich Messung von Blutdruck und Pulsrate; 12-lead EEG und klinische Labortests haben keine klinisch bedeutsamen oder relevanten Besonderheiten ergeben • Kreatinphosphatase, AST und ALT müssen $< 1,5 \times$ ULN sein und falls erhöht, nicht klinisch bedeutsam erhöht. • Klinische Laboruntersuchungen liegen im Referenzbereich des Testlabors sofern nicht als klinisch relevant vom Prüfarzt beurteilt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Negatives Testergebnis für ausgewählte Drogen zum Screening-Zeitpunkt (betrifft nicht Alkohol) und zum Zeitpunkt des Eintritts in jede Behandlungsperiode. - Negatives Hepatitis-Testergebnis (inkl. Hepatitis B-Oberflächenantigen und Hepatitis C-Virus-Antikörper) und negatives HIV Antikörper-Testergebnis - Männer müssen entweder steril sein oder zustimmen von Check-in-Zeitpunkt bis 90 Tage nach Studienende eine der folgenden, genehmigten Verhütungsmethoden anzuwenden: Kondom mit Spermiziden für Männer, steriler Sexualpartner, weiblicher Partner verwendet ein Intrauterinipessar mit Spermizid, Kondom mit Spermizid für Frauen, Verhütungsschwamm mit Spermizid, Diaphragma mit Spermizid, Portiokappe mit Spermizid, intravaginales System oder orale, implantierte, transdermale oder injizierte Kontrazeptiva. Männer dürfen in demselben Zeitraum keine Samen spenden. - Alle Frauen, ungeachtet deren Gebärfähigkeit, müssen zum Zeitpunkt des Screenings und des Check-in einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen (Serum beta humanes Choriongonadotropin). Gebärfähige Frauen (nicht postmenopausal oder steril) müssen eine medizinisch anerkannte Methode der Kontrazeption ab Screening Zeitpunkt bis 2 Monate nach der letzten Dosis Lomitapid anwenden. Eine postmenopausale Frau ist definiert als das spontane Ausbleiben der Menstruation für mind. 1 Jahr zusammen mit einem stabilen FSH-Wert (Follikel-stimulierendes Hormon), der mit der Postmenopause übereinstimmt. Anerkannte Methoden der Verhütung sind nicht-hormonelles Intrauterinipessar mit Spermizid, Kondom mit Spermizid für Frauen, Diaphragma/Portiokappe mit Spermizid, Verhütungsschwamm mit Spermizid, ein männlicher Sexualpartner, der zustimmt ein Kondom mit Spermizid für Männer zu verwenden, ein steriler Sexualpartner oder Abstinenz. Die folgenden Methoden sind nur akzeptiert wenn sie zusätzlich zu einer der oben genannten Methoden angewandt werden: intravaginales System oder orale, implantierte, transdermale oder injizierte Kontrazeptiva. Frauen dürfen von Check-in bis 90 Tage nach der letzten Dosis Lomitapid keine Eier spenden. - Einwilligung in die Einverständniserklärung Ausschlusskriterien: - Durch den Prüfarzt festgestellte metabolische, allergische, dermatologische, hepatische, renale, hämatologische, pulmonale, kardiovaskuläre, neurologische oder psychiatrische Störung - Krankheitsgeschichte einer klinisch signifikanten Hypersensitivität, Intoleranz oder Allergie gegenüber Medikamenten, Nahrungsmitteln o.ä. Substanzen (nur mit Genehmigung des Prüfarztes) - Magen- oder Darmchirurgischer Eingriff in der Vergangenheit durch den Aufnahme oder Ausscheidung der Prüfmedikation beeinflusst werden könnte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(Ausnahme: Appendektomie, Cholezystektomie, Hernienreparatur) • Vor Gabe der ersten Dosis durch Laborauswertungen gestellte Diagnose oder Verdacht auf Gilbert's Syndrom • Patienten bei denen eine Anomalität beim 12-Kanal EKG festgestellt wird (z.B. QTc-Intervall >470 msec oder verlängertes QTc-Intervall oder Brugada Syndrom) • Drogengebrauch oder Missbrauch in den letzten 6 Monaten vor Studienbeginn • Patienten die mehr als 14 Einheiten Alkohol pro Woche konsumieren oder Alkohol- oder Medikamentenabhängig sind • Nikotingebrauch in den 6 Monaten vor Studienbeginn • Teilnahme an anderen experimentellen Studien bis 30 Tage vor Studienbeginn • Gebrauch von verschreibungspflichtigen Medikamenten bis 14 Tage vor Studienbeginn (Bei CYP3 A4 Enzyminduktoren oder Inhibitoren eingenommen EE/Norgestimate) • Gebrauch von nicht-verschreibungspflichtigen oder OTC's innerhalb von 7 Tagen vor Studienbeginn • Konsum von Alkohol-, Koffein- oder Grapefrüthaltigen Speisen oder Getränken innerhalb von 72 Stunden vor Studienbeginn • Gebrauch von oralen, implantierten, injizierbaren oder transdermalen Verhütungsmitteln nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung • Gebrauch von Hormonersatztherapie nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung • Schlechter venöser Zugang • Blutspende (500 mL) innerhalb von 30 Tagen vor Screening, Plasmaspende innerhalb von 14 Tagen vor Screening • Erhalt von Blutprodukten innerhalb von 2 Monaten vor Check-in • Jegliche akute Erkrankung die einen Klinikaufenthalt nach sich zieht • Patienten, die aus Sicht der Prüfarzte nicht an der Studie teilnehmen sollten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde zwischen 27. Januar 2014 und dem 07. März 2014 in einem Zentrum in den USA durchgeführt: Covance Clinical Research Unit, Inc. 1341 West Mockingbird Lane Suite 400E Dallas, Texas 75247 Sponsor war Aegerion Pharmaceuticals (Mark Sumeray, MD, Chief Medical Officer), leitender Prüfarzt war T. Alex King, MD; CPI.
5	Interventionen	Die Studienteilnehmer in Studienarm 1 oder 2 erhielten Lomitapid

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	und Atorvastatin dem folgenden Schema entsprechend: Behandlungsarm 1: <u>Zeitpunkt 1:</u> An Tag 1 erhielten die Teilnehmer eine 20 mg Kapsel Lomitapid zusammen mit 240 mL Wasser (Raumtemperatur (RT)) am Abend, mindestens 2 Stunden nach dem Abendessen. <u>Zeitraum 2:</u> An Tag 11 bis 21 erhielten die Teilnehmer täglich 80 mg Atorvastatin zusammen mit 240 mL Wasser (RT) am Abend, ungefähr zu gleichen Zeit wie die geplante Zeit für die Lomitapid-Einnahme. An Tag 15 erhielten die Teilnehmer direkt nach der Einnahme von Atorvastatin eine 20 mg Kapsel Lomitapid, mindestens 2 Stunden nach dem Abendessen. Die Gesamtmenge Wasser zu beiden Behandlungen war 240 mL an Tag 15. Behandlungsarm 2: <u>Zeitpunkt 1:</u> An Tag 1 erhielten die Teilnehmer eine 20 mg Kapsel Lomitapid zusammen mit 240 mL Wasser (RT) am Abend, mindestens 2 Stunden nach dem Abendessen. <u>Zeitraum 2:</u> An Tag 11 bis 22 erhielten die Teilnehmer täglich 80 mg Atorvastatin zusammen mit 240 mL Wasser (RT) am Morgen, ungefähr 12 Stunden nach der geplanten Zeit für die Lomitapid-Einnahme. An Tag 15 erhielten die Teilnehmer eine 20 mg Kapsel Lomitapid zusammen mit 240 mL Wasser (RT) am Abend, mindestens 2 Stunden nach dem Abendessen. Die Studienteilnehmer verblieben sitzend und durften sich für 1 Stunde nach Lomitapid-Gabe nicht hinlegen – außer das Auftreten von UEs und/oder der Studienprozedur verlangte dies. Atorvastatin war kommerziell erhältlich und wurde als 80 mg Tabletten erworben, dies ist die maximal empfohlene Dosis. Lomitapid wurde von dem Sponsor gestellt. Es wurden 20 mg Kapseln verwendet, da sich diese Dosis im linearen Bereich der PK befindet.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Das primäre Ziel dieser Studie war die Bestimmung des Einflusses von Atorvastatin, einem schwachen Cyp3A-Inhibitor auf die Pharmakokinetik (PK) von Lomitapid und dessen zwei Metaboliten, M1 und M3. Sekundäre Ziele waren • der Vergleich der Effekt von Atorvastatin auf die PK von Lomitapid bei gleichzeitiger versus 12-Stunden-versetzter Gabe der Medikamente. • die Bestimmung des Effekts von Atorvastatin auf die PK der zwei primären Metaboliten von Lomitapid, M1 und M3, bei gleichzeitiger versus 12-Stunden-versetzter Gabe der Medikamente. Blut- und Urinproben wurden nach mind. 8 Stunden Fasten entnommen. Erhebungszeitpunkte der pharmakokinetischen Parameter waren an Tag 1, Tag 2/3, Tag 8 (Zeitraum 1) sowie an Tag 15, Tag 16/17 und Tag 22 (Studienende).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurden 32 Teilnehmer in die Studie aufgenommen, so dass ein Minimum an 24 Teilnehmern die Studie beenden würde. Es wurden folgenden Annahmen getroffen, damit die Studie mind. 80 % Power in jedem Studienarm haben würde: • Analyse in der ln-Skala, • 90 % KI für das Verhältnis zwischen Test-Mittelwert zu Referenz-Mittelwert liegt zwischen [0,80; 1,25], • ein erwartetes Verhältnis von 1,00, • geometrisches Mittel (innerhalb der Subjekte) von 15 %, • 10 Patienten pro Studienarm. Die Fallzahlbestimmung beruht auf der Variabilität innerhalb der einzelnen Teilnehmer einer Phase I-Studie (AEGR-733-026), die bei einer Interimsanalyse bei einem CV % von 11,66 % lag. Somit würden 8 Teilnehmer pro Arm benötigt werden, es wurden 16 Teilnehmer pro Arm (je 8 Männer und 8 Frauen) rekrutiert.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Den Teilnehmern der Studie war freigestellt, die Studie zu jeder Zeit aus persönlichen Gründen abubrechen. Ebenso konnte die Prüfarzte Teilnehmer aus der Studie entfernen wenn eine weitere Teilnahme aus Ihrer Sicht nicht als sinnvoll erschien. Das Datum des Austritts wurde im Case Report Form (CRF) festgehalten. Beim Studienabbruch aufgrund von AEs wurden die Patienten überwacht, bis sich Ihr Gesundheitszustand stabilisiert hat.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuweisung zu den Behandlungsgruppen wurde mit einem computergeneriertem Pseudo-Zufallsgenerator durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung fand so statt, dass sich in jedem Arm je 8 Männer und Frauen befanden.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuweisung zu den Behandlungsgruppen wurde mit einem computergeneriertem Pseudo-Zufallsgenerator durchgeführt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die gesunden Studienteilnehmer wurden 1:1 in 2 Studienarme aufgeteilt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Die Probanden/Patienten waren nicht verblindet. b) Diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, waren nicht verblindet. c) Diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, waren nicht verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant, da die Studie nicht verblindet war.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Randomisierte Population Alle randomisierten Studienteilnehmer. Safety Population Alle Teilnehmer, die mind. eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben und mind. eine anschließende (post-Dosis) Sicherheitsuntersuchung hatten. PK Population Alle Teilnehmer, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und auswertbare PK-Daten hatten. Für die Teilnehmer der PK-Population wurden deskriptive Statistik für Plasmakonzentrationen und PK-Parameter ermittelt. Diese wurden als Anzahl der Teilnehmer (n), arithmetisches Mittel, Standardabweichung (SD), Median, Minimum, Maximum, geometrisches Mittel und geometrischer Koeffizient der Varianz (CV %) dargestellt. Für den PK-Parameter $t_{\max}$ beinhaltete die deskriptive Statistik n, Minimum, Median und Maximum. Primäre statistische Analysen der PK-Daten: Sofern die Daten verfügbar waren, wurde der Effekt von Atorvastatin auf die PK von Lomitapid und dessen Hauptmetaboliten M1 und M3 für jeden Studienarm mittels Konfidenzintervall-Ansatz untersucht. Lomitapid in Kombination mit Atorvastatin war jeweils die Testbehandlung und Lomitapid allein die Referenzbehandlung. Für AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ und $C_{\max}$ von Lomitapid wurden die ln-transformierten Daten mittels ANOVA-Modell analysiert: Parameter = Subjekt + Behandlung + zufälliger Fehler Parameter = gegebener ln-transformierter PK-Parameter Subjekt = Zufälliger zwischen-Subjekten Effekt Behandlung = Fester Behandlungseffekt (Levels: Test und Referenz) Zufälliger Fehler = Zufälliger Fehler innerhalb des Subjekts Es wurde das Verhältnis der geometrischen Mittel (Test versus Referenz) und deren 90 % Konfidenzintervalle für AUC und $C_{\max}$ für jeden Arm berechnet. Die 90 % Intervalle der Testgruppen-Mittelwerte relativ zu den Referenzgruppen-Mittelwerte wurden ermittelt, indem der Antilogarithmus der entsprechenden 90 % Intervalle der Differenzen zwischen den Mittelwerten auf der log-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Skala verwendet wurden. Eine Interaktion zwischen den Medikamenten wurde untersucht, in dem die 90 % Konfidenzintervalle der Verhältnisse der geometrischen Mittel der Testgruppe relativ zur Referenzgruppe ermittelt wurden. Sekundäre statistische Analysen der PK-Daten: Um den Effekt von Lomitapid gleichzeitig mit Atorvastatin versus 12 Stunden gestaffelter Einnahme zu untersuchen, wurde ein einfaktorielles ANOVA-Modell basierend auf ln-transformierten AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ und C_{max} von Lomitapid und dessen primären Metaboliten M1 und M3 verwendet. Die gleichzeitige Gabe von Atorvastatin und Lomitapid war dabei die Referenzbehandlung. Parameter = Behandlung + zufälliger Fehler Es wurde das Verhältnis der geometrischen Mittel (Test versus Referenz) und deren 90 % Konfidenzintervalle für AUC und C_{max} berechnet. Die 90 % Intervalle der Testgruppen-Mittelwerte relativ zu den Referenzgruppen-Mittelwerte wurden ermittelt, indem der Antilogarithmus der entsprechenden 90 % Intervalle der Differenzen zwischen den Mittelwerten auf der log-Skala verwendet wurden. Sicherheitsanalysen: TEAEs wurden nach Behandlung, Schweregrad und Bezug zur Studienmedikation gemäß Systemorganklassen und bevorzugten Bezeichnungen (<i>Preferred term</i>) nach MedDRA dargestellt. Serum-Biochemie- und Hämatologie-Daten wurden je Behandlung zusammen mit Veränderungen von Baseline ausgewertet. Werte außerhalb der klinischen Referenzbereiche wurden je Parameter (Biochemie, Hämatologie und Urinanalyse) und Behandlung gelistet. Vitalzeichen wurden je Behandlung zusammen mit Veränderungen von Baseline ausgewertet und Elektrokardiogrammwerte gelistet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 32 Studienteilnehmer wurden randomisiert. b) Alle 32 Teilnehmer beendeten die Studie planmäßig. c) Alle 32 Teilnehmer wurden in der Analyse berücksichtigt.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und	Arm 1: 0 • Unerwünschtes Ereignis: 0

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	• Nichteinhalten des Prüfplans: 0 • Lost-to-Follow-Up: 0 • Widerruf der Zustimmung: 0 • Studie durch den Sponsor beendet: 0 • Mangelnde Wirksamkeit: 0 • Andere: 0 Arm 2: 0 • Unerwünschtes Ereignis: 0 • Nichteinhalten des Prüfplans: 0 • Lost-to-Follow-Up: 0 • Widerruf der Zustimmung: 0 • Studie durch den Sponsor beendet: 0 • Mangelnde Wirksamkeit: 0 • Andere: 0
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Patienten wurden in einem Zeitraum von 27 Tagen gescreent und eingeschlossen (Tag -28 bis -2). Die Behandlung dauerte 23 Tage (Tag -1 bis 22), insgesamt dauerte die Durchführung der Studie somit 50 Tage.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

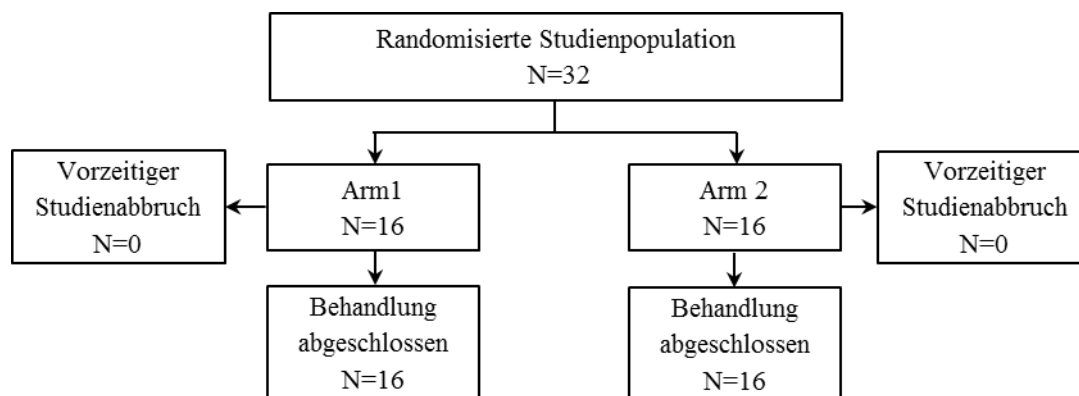


Abbildung 4-26: Flussdiagramm des Patientenflusses der Extensionsstudie AEGR-733-024.

Arm 1: Gleichzeitige Gabe von Lomitapid und Atorvastatin, Arm 2: Staffelung der Gabe von Lomitapid und Atorvastatin über 12 Stunden.

Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AEGR-733-029

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel dieser Studie war die Bestimmung des Einflusses von Ethinylestradiol (EE)/Norgestimat, einem schwachen Cyp3A-Inhibitor auf die Pharmakokinetik (PK) von Lomitapid und dessen zwei Metaboliten, M1 und M3. Sekundäre Ziele waren • der Vergleich der Effekt von EE/Norgestimat auf die PK von Lomitapid bei gleichzeitiger versus 12-Stunden-versetzter Gabe der Medikamente. • die Bestimmung des Effekts von EE/Norgestimat auf die PK der zwei primären Metaboliten von Lomitapid, M1 und M3, bei gleichzeitiger versus 12-Stunden-versetzter Gabe der Medikamente.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	AEGR-733-029 ist eine monozentrische, randomisierte, offene zweiarmlige Phase I-Studie zur Bestimmung des Effekts von EE/Norgestimat, einem schwachen Cyp3A-Inhibitor, auf die PK von Lomitapid bei gesunden weiblichen Patienten denen Lomitapid und EE/Norgestimat simultan und im Abstand von 12 Stunden verabreicht wurde. Die gesunden Studienteilnehmer wurden innerhalb von 28 Tagen vor Studienbeginn ausgewählt. Vor der Lomitapid-Gabe an Tag 1 der Studie wurden die Teilnehmer 1:1 auf zwei Arme aufgeteilt: 3) gleichzeitige Gabe von Lomitapid und EE/Norgestimat 4) Staffelung der Gabe von Lomitapid und EE/Norgestimat über 12 Stunden.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab keine Änderungen der Methodik nach Studienbeginn.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: • Nicht rauchende Frauen im Alter ≥ 18 und ≤ 55 Jahre • BMI $\geq 18,5$ und $\leq 30,0$ kg/m² • Gesamtkörpergewicht > 110 lbs (50 kg) • Bei guter Gesundheit, bestimmt anhand einer detaillierten klinischen Geschichte und einer kompletten physischen Untersuchung einschließlich Messung von Blutdruck und Pulsrate; 12-lead EEG und klinische Labortests haben keine klinisch bedeutsamen oder relevanten Besonderheiten ergeben • Kreatinphosphatase, AST und ALT müssen $< 1,5 \times$ ULN sein und falls erhöht, nicht klinisch bedeutsam erhöht. • Keine Bekannte Intoleranz oder Hypersensitivität

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		gegenüber Lomitapid und/oder EE/Norgestimat - Negatives Testergebnis für ausgewählte Drogen zum Screening-Zeitpunkt (betrifft nicht Alkohol) und zum Zeitpunkt des Eintritts in jede Behandlungsperiode. - Negatives Hepatitis-Testergebnis (inkl. Hepatitis B-Oberflächenantigen und Hepatitis C-Virus-Antikörper) und negatives HIV Antikörper-Testergebnis - Alle Frauen, ungeachtet deren Gebärfähigkeit, müssen zum Zeitpunkt des Screenings und des Check-in einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen (Serum beta humanes Choriongonadotropin). Gebärfähige Frauen (nicht postmenopausal oder steril) müssen eine medizinisch anerkannte Methode der Kontrazeption ab Screening Zeitpunkt bis 2 Monate nach der letzten Dosis Lomitapid anwenden. Eine postmenopausale Frau ist definiert als das spontane Ausbleiben der Menstruation für mind. 1 Jahr zusammen mit einem stabilen FSH-Wert (Follikel-stimulierendes Hormon), der mit der Postmenopause übereinstimmt. Anerkannte Methoden der Verhütung sind nicht-hormonelles Intrauterinpessar mit Spermizid, Kondom mit Spermizid für Frauen, Diaphragma/Portiokappe mit Spermizid, Verhütungsschwamm mit Spermizid, ein männlicher Sexualpartner, der zustimmt ein Kondom mit Spermizid für Männer zu verwenden, ein steriler Sexualpartner oder Abstinenz. Die folgenden Methoden sind nur akzeptiert wenn sie zusätzlich zu einer der oben genannten Methoden angewandt werden: intravaginales System oder orale, implantierte, transdermale oder injizierte Kontrazeptiva. Frauen dürfen von Check-in bis 90 Tage nach der letzten Dosis Lomitapid keine Eier spenden. - Einwilligung in die Einverständniserklärung Ausschlusskriterien: - Durch den Prüfarzt festgestellte metabolische, allergische, dermatologische, hepatische, renale, hämatologische, pulmonale, kardiovaskuläre, neurologische oder psychiatrische Störung - Krankheitsgeschichte klinisch signifikanten Brustanomalien oder anormalen uterinen Blutungen - Krankheitsgeschichte einer klinisch signifikanten Hypersensitivität, Intoleranz oder Allergie gegenüber Medikamenten, Nahrungsmitteln o.ä. Substanzen (Nur mit Genehmigung des Prüfarztes) - Magen- oder Darmchirurgischer Eingriff in der Vergangenheit durch den Aufnahme oder Ausscheidung der Prüfmedikation beeinflusst werden könnte (Ausnahme: Appendektomie, Cholezystektomie, Hernienreparatur) - Vor Gabe der ersten Dosis durch Laborauswertungen gestellte Diagnose oder Verdacht auf Gilbert's Syndrom - Patienten bei denen eine Abnormalität beim 12-Kanal EKG festgestellt wird (z.B. QTc-Intervall >470 msec oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		verlängertes QTc-Intervall oder Brugada Syndrom) • Drogengebrauch oder Missbrauch in den letzten 6 Monaten vor Studienbeginn • Patienten die mehr als 14 Einheiten Alkohol pro Woche konsumieren oder Alkohol- oder Medikamentenabhängig sind • Nikotingebrauch in den 6 Monaten vor Studienbeginn • Teilnahme an anderen experimentellen Studien bis 30 Tage vor Studienbeginn • Gebraucht von verschreibungspflichtigen Medikamenten bis 14 Tage vor Studienbeginn (Bei CYP3 A4 Enzyminduktoren oder Inhibitoren eingenommen EE/Norgestimat) • Gebraucht von nicht-verschreibungspflichtigen oder OTC's innerhalb von 7 Tagen vor Studienbeginn • Konsum von Alkohol-, Koffein- oder Grapefruthaltigen Speisen oder Getränken innerhalb von 72 Stunden vor Studienbeginn • Gebrauch von oralen, implantierten, injizierbaren oder transdermalen Verhütungsmitteln nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung • Gebrauch von Hormonersatztherapie nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung • Schlechter venöser Zugang • Blutspende (500 mL) innerhalb von 30 Tagen vor Screening, Plasmaspende innerhalb von 14 Tagen vor Screening • Erhalt von Blutprodukten innerhalb von 2 Monaten vor Check-in • Jegliche akute Erkrankung die einen Klinikaufenthalt nach sich zieht • Patienten die aus Sicht der Prüfarzte nicht an der Studie teilnehmen sollten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde zwischen 19. Februar 2014 (erste erhaltene Einwilligungserklärung) und dem 24. April 2014 (Datum der finalen Nachbeobachtung) in einem Zentrum in den USA durchgeführt: Covance Clinical Research Unit, Inc. 1341 West Mockingbird Lane Suite 400E Dallas, Texas 75247 Sponsor war Aegerion Pharmaceuticals (Mark Sumeray, MD, Chief Medical Officer), leitender Prüfarzt war T. Alex King, MD; CPI.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Studienteilnehmer in Studienarm 1 oder 2 erhielten Lomitapid und EE/Norgestimat dem folgenden Schema entsprechend: Behandlungsarm 1: <u>Zeitpunkt 1:</u> An Tag 1 erhielten die Teilnehmer eine 20 mg Kapsel Lomitapid zusammen mit 240 mL Wasser (Raumtemperatur (RT)) am Abend, mindestens 2 Stunden nach dem Abendessen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zeitraum 2: An Tag 8 und Tag 21 bis 28 erhielten die Teilnehmer einmal täglich EE/Norgestimat zusammen mit 240 mL Wasser (RT) am Abend. In diesem Zeitraum wurde die Gabe im Studienzentrum und an den übrigen Tagen ambulant vorgenommen. An Tag 22 wurde im Anschluss (min. 2 Stunden) an die EE/Norgestimat Gabe eine 20mg Kapsel Lomitapide verabreicht. Die Wassermenge betrug ebenfalls 240mL. Behandlungsarm 2: Zeitpunkt 1: An Tag 1 erhielten die Teilnehmer eine 20 mg Kapsel Lomitapid zusammen mit 240 mL Wasser (RT) am Abend, mindestens 2 Stunden nach dem Abendessen. Zeitraum 2: Von Tag 9 bis 29 erhielten die Patienten 1x täglich EE/Norgestimat mit 240 mL Wasser auf Raumtemperatur am Morgen (ca. 12 Stunde nach der geplanten Lomitapid Gabe. An den Tagen 22 bis 29 wurde die Medikation im Studienzentrum verabreicht. An den übrigen Tagen wurde die Medikation ambulant verabreicht. An Tag 22 erhielten die Patienten eine 20mg Kapsel Lomitapide mit 240 mL Wasser auf Raumtemperatur abends, mindestens zwei Stunden nach dem Abendessen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Das primäre Ziel dieser Studie war die Bestimmung des Einflusses von Ethinylestradiol (EE)/Norgestimat, einem schwachen Cyp3A-Inhibitor auf die Pharmakokinetik (PK) von Lomitapid und dessen zwei Metaboliten, M1 und M3. Sekundäre Ziele waren • der Vergleich der Effekt von EE/Norgestimat auf die PK von Lomitapid bei gleichzeitiger versus 12-Stunden-versetzter Gabe der Medikamente, • die Bestimmung des Effekts von EE/Norgestimat auf die PK der zwei primären Metaboliten von Lomitapid, M1 und M3, bei gleichzeitiger versus 12-Stunden-versetzter Gabe der Medikamente. Die PK-Parameter wurden an Tag 1, Tag 2 bis 7 und Tag in Zeitraum 1 und an Tag 22 und 23 bis 24 in Zeitraum 2 sowie an Tag 29 (Studienende) erhoben.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurden 32 Teilnehmer in die Studie aufgenommen, so dass ein Minimum an 24 Teilnehmer die Studie beenden würde. Es wurden folgenden Annahmen getroffen, damit die Studie mind. 80 % Power in jedem Studienarm haben würde: • Analyse in der ln-Skala, • 90 % KI für das Verhältnis zwischen Test-Mittelwert zu Referenz-Mittelwert liegt zwischen [0,80; 1,25], • ein erwartetes Verhältnis von 1,00, • geometrisches Mittel (innerhalb der Subjekte) von 15 %, • 10 Patienten pro Studienarm.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Fallzahlbestimmung beruht auf der Variabilität innerhalb der einzelnen Teilnehmer einer Phase I-Studie (AEGR-733-026), die bei einer Interimsanalyse bei einem CV % von 11,66 % lag. Somit würden 8 Teilnehmer pro Arm benötigt werden, es wurden 16 Teilnehmer pro Arm (je 8 Männer und 8 Frauen) rekrutiert.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Den Teilnehmern der Studie war freigestellt, die Studie zu jeder Zeit aus persönlichen Gründen abubrechen. Ebenso konnte die Prüfarzte Teilnehmer aus der Studie entfernen wenn eine weitere Teilnahme aus Ihrer Sicht nicht als sinnvoll erschien. Das Datum des Austritts wurde im Case Report Form (CRF) festgehalten. Beim Studienabbruch aufgrund von UEs wurden die Patienten überwacht, bis die UEs als stabilisiert eingeschätzt wurden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuweisung zu den Behandlungsgruppen wurde mit einem computergeneriertem Pseudo-Zufallsgenerator durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuweisung zu den Behandlungsgruppen wurde mit einem computergeneriertem Pseudo-Zufallsgenerator durchgeführt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die gesunden Studienteilnehmer wurden 1:1 in 2 Studienarme aufgeteilt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Die Probanden/Patienten waren nicht verblindet. b) Diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, waren nicht verblindet. c) Diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, waren nicht verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant, da die Studie nicht verblindet war.
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Randomisierte Population Alle randomisierten Studienteilnehmer. Safety Population Alle Teilnehmer, die mind. eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben und mind. eine anschließende (post-Dosis) Sicherheitsuntersuchung hatten. PK Population Alle Teilnehmer, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und auswertbare PK-Daten hatten. Teilnehmer wurden aus der PK Population ausgeschlossen wenn bei ihnen das UE „Erbrechen“ am Zeitpunkt oder vor 2x median $t_{\max}$ auftrat. Primäre statistische Analysen der PK-Daten: Sofern die Daten verfügbar waren, wurde der Effekt von EE/Norgestimat auf die PK von Lomitapid und dessen Hauptmetaboliten M1 und M3 für jeden Studienarm mittels Konfidenzintervall-Ansatz untersucht. Lomitapid in Kombination mit EE/Norgestimat war jeweils die Testbehandlung und Lomitapid allein die Referenzbehandlung. Die folgenden PK-Parameter wurden, sofern möglich, für jeden Studienteilnehmer bestimmt: AUC_{0-t}: „Area under the plasma concentration-time curve“ von Zeitpunkt 0 bis zur letzten messbaren Konzentration $AUC_{0-\infty}$: „Area under the plasma concentration-time curve“ von Zeitpunkt 0 extrapoliert bis zur Unendlichkeit $C_{\max}$: Maximale beobachtete Plasmakonzentration $t_{\max}$: Zeit bis zur maximalen beobachteten Plasmakonzentration Für AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ und $C_{\max}$ von Lomitapid wurden die ln-transformierten Daten mittels ANOVA-Modell analysiert: Parameter = Subjekt + Behandlung + zufälliger Fehler Parameter = gegebener ln-transformierter PK-Parameter Subjekt = Zufälliger zwischen-Subjekten Effekt Behandlung = Fester Behandlungseffekt (Levels: Test und Referenz) Zufälliger Fehler = Zufälliger Fehler innerhalb des Subjekts Es wurde das Verhältnis der geometrischen Mittel (Test versus Referenz) und deren 90 % Konfidenzintervalle für AUC und $C_{\max}$ für jeden Arm berechnet. Die 90 % Intervalle der Testgruppen-Mittelwerte relativ zu den Referenzgruppen-Mittelwerte wurden ermittelt, indem der Antilogarithmus der entsprechenden 90 % Intervalle der Differenzen zwischen den Mittelwerten auf der log-Skala verwendet wurden. Eine Interaktion zwischen den Medikamenten wurde untersucht, in dem die 90 % Konfidenzintervalle der Verhältnisse der geometrischen Mittel der Testgruppe relativ zur Referenzgruppe ermittelt wurden. Sekundäre statistische Analysen der PK-Daten: Um den Effekt von Lomitapid gleichzeitig mit EE/Norgestimat versus 12 Stunden gestaffelter Einnahme zu untersuchen, wurde ein einfaktorielles ANOVA-Modell basierend auf ln-transformierten AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ und $C_{\max}$ von Lomitapid und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		dessen primären Metaboliten M1 und M3 verwendet. Die gleichzeitige Gabe von Atorvastatin und Lomitapid war dabei die Referenzbehandlung. Parameter = Behandlung + zufälliger Fehler Es wurde das Verhältnis der geometrischen Mittel (Test versus Referenz) und deren 90 % Konfidenzintervalle für AUC und C_{max} berechnet. Die 90 % Intervalle der Testgruppen-Mittelwerte relativ zu den Referenzgruppen-Mittelwerte wurden ermittelt, indem der Antilogarithmus der entsprechenden 90 % Intervalle der Differenzen zwischen den Mittelwerten auf der log-Skala verwendet wurden. Sicherheitsanalysen: TEAEs wurden nach Behandlung, Schweregrad und Bezug zur Studienmedikation gemäß Systemorganklassen und bevorzugten Bezeichnungen (<i>Preferred terms</i>) nach MedDRA dargestellt. Serum-Biochemie- und Hämatologie-Daten wurden je Behandlung zusammen mit Veränderungen von Baseline ausgewertet. Werte außerhalb der klinischen Referenzbereiche wurden je Parameter (Biochemie, Hämatologie und Urinanalyse) und Behandlung gelistet. Vitalzeichen wurden je Behandlung zusammen mit Veränderungen von Baseline ausgewertet und Elektrokardiogrammwerte gelistet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 32 Teilnehmer wurden randomisiert. b) 30 Teilnehmer erhielten zwei Studienmedikationen Lomitapid, 2 Teilnehmer erhielten nur eine Studienmedikation Lomitapid c) 28 bzw. 30 (PK-Population) Arm 1, Zeitraum 1: 16 Teilnehmer Arm 1, Zeitraum 2: 15 Teilnehmer, von denen 1 Teilnehmer die Studie früher abbrach Arm 2, Zeitraum 1: 16 Teilnehmer Arm 2, Zeitraum 2: 15 Teilnehmer, von denen 1 Teilnehmer die Studie früher abbrach
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Arm 1: 2 Patienten • Unerwünschtes Ereignis: 0 • Nichteinhalten des Prüfplans: 0 • Lost-to-Follow-Up: 0 • Widerruf der Zustimmung: 0 • Studie durch den Sponsor beendet: 0 • Mangelnde Wirksamkeit: 0 • Andere: 2 Arm 2: 2 Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Unerwünschtes Ereignis: 0 • Nichteinhalten des Prüfplans: 0 • Lost-to-Follow-Up: 0 • Widerruf der Zustimmung: 2 • Studie durch den Sponsor beendet: 0 • Mangelnde Wirksamkeit: 0 • Andere: 0
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 19.02.2014 Studienende: 24.04.2014 Das Screening fand von Tag -28 bis Tag -2 statt (bei Tag 0 erste Studienmedikation). Es gab zwei Behandlungszeiträume (s. Item 5), die Teilnehmer mussten in Zeitraum 1 für 9 Tage (Tag -1 bis 8) und während Zeitraum 2 ebenfalls für 9 Tage (Tag 21 bis 29) in der Clinical Research Unit bleiben. Die Studie dauerte für jeden Teilnehmer insgesamt 57 Tage.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

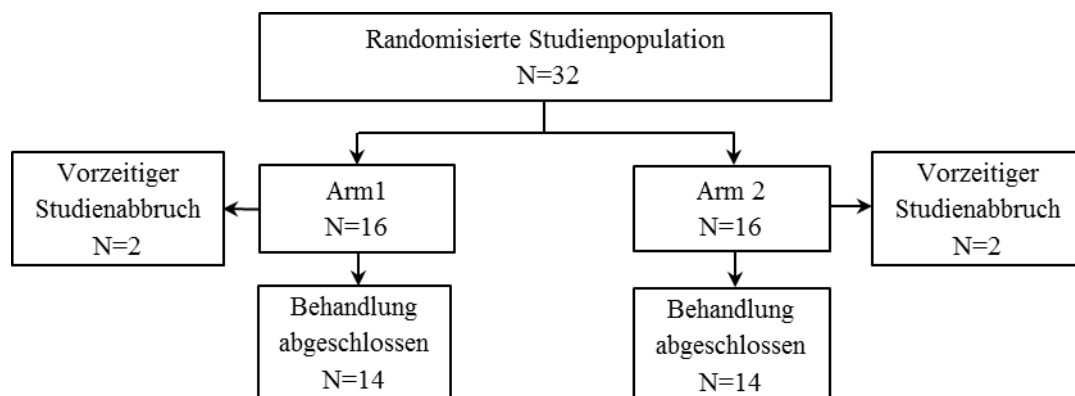


Abbildung 4-27: Flussdiagramm des Patientenflusses der Extensionsstudie AEGR-733-029.

Arm 1: Gleichzeitige Gabe von Lomitapid und EE/Norgestimat, Arm 2: Staffelung der Gabe von Lomitapid und EE/Norgestimat über 12 Stunden. Vorzeitiger Studienabbruch in Arm 2 auf Grund von Rücknahme der Einwilligung, in Arm 2 aus „anderen Gründen“ (kein UE, Protokollverletzung, Rücknahme der Einwilligung oder Lost-to-follow-up).

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 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AEGR-733-005/UP1002

Studie: AEGR-733-005/UP1002

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: Protocol UP1002/AEGR-733-005 Lomitapide A Phase III Study of Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP) Inhibitor AEGR-733 in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia on Current Lipid-lowering Therapy	Studienbericht der Studie AEGR-733-005/UP1002 [55]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

Es handelt sich um eine einarmige, sogenannte Baseline-kontrollierte Studie mit einer Run-in-Phase, die mit der Wirksamkeitsphase und Sicherheitsphase verglichen wird. Daher kann hier keine Angabe gemacht werden.

2.

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Da es sich um eine Baseline-kontrollierte Studie handelt, werden die Ergebnisse der Run-in-Phase mit denen der Wirksamkeits- und Sicherheitsphase verglichen. Somit bestehen die beiden Gruppen aus denselben Patienten, welche ihre Begleittherapie auch erst während der Sicherheitstherapie verändern durften. Somit liegt eine Vergleichbarkeit der Gruppen vor.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Ein Verblindung war nicht möglich, da es sich um eine einarmige Studie handelt. Außerdem werden objektiv erhobene Parameter als Wirksamkeitsendpunkte betrachtet, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht direkt beeinflusst werden.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Ein Verblindung war nicht möglich, da es sich um eine einarmige Studie handelt. Außerdem werden objektiv erhobene Parameter als Wirksamkeitsendpunkte betrachtet, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht direkt beeinflusst werden.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Daher erfolgt an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: LDL-C-Änderung****1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Ein Verblindung war nicht möglich, da es sich um eine einarmige Studie handelt. Außerdem handelt es sich um einen objektiv erhobenen Parameter, dessen Ergebnis von Patienten und behandelnden Personen nicht direkt beeinflusst werden kann.

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

Es liegt eine einarmige Beobachtungsstudie vor, daher kann das ITT-Prinzip nicht angewandt und beurteilt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Daher erfolgt an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene.

Endpunkt: Reduktion der LDL-Apherese-Frequenz**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Ein Verblindung war nicht möglich, da es sich um eine einarmige Studie handelt. Außerdem handelt es sich um einen objektiv erhobenen Parameter, dessen Ergebnis von Patienten und behandelnden Personen nicht direkt beeinflusst werden kann.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☒ unklar ☐ nein

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

Es liegt eine einarmige Beobachtungsstudie vor, daher kann das ITT-Prinzip nicht angewandt und beurteilt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Daher erfolgt an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

Alle Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UEs, SUEs, Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen) werden in Bezug auf eine mögliche Verzerrung gemeinsam bewertet. Den in diesem Bereich berichteten Daten liegen allesamt die in der Studie erhobenen Daten zu unerwünschten Ereignissen zugrunde, dementsprechend werden sie von den gleichen potentiell verzerrenden Faktoren beeinflusst.

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Ein Verblindung war nicht möglich und nötig, da es sich um eine einarmige Beobachtungsstudie handelt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegt eine einarmige Beobachtungsstudie vor, daher kann das ITT-Prinzip nicht angewandt und beurteilt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Daher erfolgt an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene.

Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AEGR-733-012

Studie: AEGR-733-012

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: Protocol AEGR-733-012 Lomitapide 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	Interims-Studienbericht der Studie AEGR-733-012 [56] (A) Finale Studienprotokolle [74, 75] (B) (es werden im Folgenden keine Angaben gemacht, die sich speziell nur auf eine der Quellen beziehen)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Extensionsstudie von AEGR-733-005. Vergleiche werden lediglich mit den Baseline-Ergebnissen von AEGR-733-005 gezogen. Daher kann hier keine Angabe gemacht werden.

2.

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

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

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Da es sich um eine Extensionsstudie von AEGR-733-005 handelt werden die Ergebnisse von AEGR-733-012 lediglich mit den Baseline-Werten von AEGR-733-005 verglichen. Somit bestehen die beiden Gruppen aus denselben Patienten und es liegt eine Vergleichbarkeit der Gruppen vor.

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

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Ein Verblindung war nicht möglich, da es sich um eine einarmige Studie handelt. Außerdem werden objektiv erhobene Parameter als Wirksamkeitsendpunkte betrachtet, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht direkt beeinflusst werden.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Ein Verblindung war nicht möglich, da es sich um eine einarmige Studie handelt. Außerdem werden objektiv erhobene Parameter als Wirksamkeitsendpunkte betrachtet, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht direkt beeinflusst werden.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Daher erfolgt an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: LDL-C-Änderung****1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Ein Verblindung war nicht möglich, da es sich um eine einarmige Studie handelt. Außerdem handelt es sich um einen objektiv erhobenen Parameter, dessen Ergebnis von Patienten und behandelnden Personen nicht direkt beeinflusst werden kann.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Daher erfolgt an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

Alle Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UEs, SUEs, Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen) werden in Bezug auf eine mögliche Verzerrung gemeinsam bewertet. Den in diesem Bereich berichteten Daten liegen allesamt die in der Studie erhobenen Daten zu unerwünschten Ereignissen zugrunde, dementsprechend werden sie von den gleichen potentiell verzerrenden Faktoren beeinflusst.

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Ein Verblindung war nicht möglich, da es sich um eine einarmige Studie handelt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ **niedrig**

☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Daher erfolgt an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene.

Tabelle 4-119 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Bosch et al., 2006

Studie: Bosch et al., 2006 (lediglich Publikation, kein Studienbericht verfügbar)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Bosch T, Gahr S, Belschner U, Schaefer C, Lennertz A, Rammo J, et al. (2006): Direct adsorption of low-density lipoprotein by DALI-LDL-apheresis: results of a prospective long-term multicenter follow-up covering 12,291 sessions. Therapeutic Apheresis & Dialysis: Official Peer-Reviewed Journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy; 10:210-8.	Bosch et al., 2006 [59]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es handelt sich um eine prospektiv geplante, einarmige Beobachtungsstudie. Daher kann hier keine Angabe gemacht werden.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Von den insgesamt 158 Patienten mit Medikamenten-resistenter Hypercholesterinämie werden nur die 10 bekannten HoFH-Patienten in den historischen Vergleich in diesem Dossier eingeschlossen. Bei diesem Krankheitsbild liegt ausreichende Vergleichbarkeit vor.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Ein Verblindung war nicht möglich und notwendig, da es sich um eine einarmige Beobachtungsstudie handelt. Außerdem werden objektiv erhobene Parameter als Wirksamkeitsendpunkte betrachtet, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht direkt beeinflusst werden.

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

Eine Verblindung war nicht möglich und notwendig, da es sich um eine einarmige Beobachtungsstudie handelt. Außerdem werden objektiv erhobene Parameter als Wirksamkeitsendpunkte betrachtet, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht direkt beeinflusst werden.

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Daher erfolgt an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**

Alle Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UEs, SUEs, Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen) werden in Bezug auf eine mögliche Verzerrung gemeinsam bewertet. Den in diesem Bereich berichteten Daten liegen allesamt die in der Studie erhobenen Daten zu unerwünschten Ereignissen zugrunde, dementsprechend werden sie von den gleichen potentiell verzerrenden Faktoren beeinflusst.

1. Verblindung der Endpunkterheber☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung war nicht möglich und notwendig, da es sich um eine einarmige Beobachtungsstudie handelt.

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

Es handelt sich um eine einarmige Beobachtungsstudie bei der alle Patienten mit LDL-Aphese behandelt wurden, daher kann das ITT-Prinzip nicht angewandt und beurteilt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Daher erfolgt an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene.

Tabelle 4-120 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Di Minno et al., 1990

Studie: Di Minno et al., 1990 (lediglich Publikation, kein Studienbericht verfügbar)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Di Minno G, Cerbone AM, Cirillo F, Postiglione A, Colucci M, Semeraro N, et al. (1990): Hemostatic variables in homozygous familial hypercholesterolemia. Effect of regular plasma cholesterol removal by low density lipoprotein apheresis. Arteriosclerosis; 10:1119-26.	Di Minno et al., 1990 [60]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

2.

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

Den 5 HoFH-Patienten wurden 10 gesunde Personen mit ähnlicher Alters- und Geschlechts-Verteilung zugeordnet. Nur die HoFH-Patienten wurden mit LDL-Apherese behandelt. Da die Kontrollgruppe gesund war, liegt keine Vergleichbarkeit der Gruppen vor. Allerdings werden im Rahmen des historischen Vergleichs lediglich die Ergebnisse der 5 HoFH-Patienten herangezogen.

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

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung war nicht möglich und notwendig, da nur die HoFH-Patienten mit LDL-Apherese behandelt wurden. Außerdem werden objektiv erhobene Parameter als Wirksamkeitsendpunkte betrachtet, deren Ergebnis von Patienten und behandelnden Personen nicht direkt beeinflusst werden kann.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung war nicht möglich und notwendig, da nur die HoFH-Patienten mit LDL-Apherese behandelt wurden. Außerdem werden lediglich Laborparameter als Wirksamkeitsendpunkte betrachtet, diese werden objektiv erhoben, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht beeinflusst werden.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Daher erfolgt an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: LDL-C-Änderung****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung war nicht möglich und notwendig, da nur die HoFH-Patienten mit LDL-Apherese behandelt wurden. Außerdem liegt ein objektiv erhobener Parameter als Wirksamkeitsendpunkt vor, dessen Ergebnis von Patienten und behandelnden Personen nicht direkt beeinflusst werden kann.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegt keine randomisierte Studie vor und das ITT-Prinzip kann somit nicht angewandt und beurteilt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ **niedrig**

☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Daher erfolgt an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene.

Tabelle 4-121 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Gordon et al., 1992

Studie: Gordon et al., 1992 (lediglich Publikation, kein Studienbericht verfügbar)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Gordon BR, Kelsey SF, Bilheimer DW, Brown DC, Dau PC, Gotto AM, Jr., et al. (1992): Treatment of refractory familial hypercholesterolemia by low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. The Liposorber Study Group. American Journal of Cardiology; 70:1010-6.	Gordon et al., 1992 [61]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie wurden die HeFH-Patienten in einem Verhältnis von 4:1 randomisiert. Die HoFH-Patienten wurden alle mit LDL-Apherese behandelt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegt lediglich eine Publikation zu der Studie vor, in dieser ist die Methodik der Randomisierung nicht näher beschrieben.

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:

Es liegt lediglich eine Publikation zu der Studie vor, in dieser ist die Methodik der Randomisierung nicht näher beschrieben.

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:

Eine Verblindung war nicht möglich und notwendig, da LDL-Apherese aus ethischen Gründen nicht als Schein-Behandlung angewandt wird. Im Rahmen des historischen Vergleichs werden lediglich die HoFH-Patienten herangezogen; diese wurden alle mit LDL-Apherese behandelt. Außerdem werden lediglich Laborparameter als Wirksamkeitsendpunkte betrachtet, diese werden objektiv erhoben, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht beeinflusst werden.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung war nicht möglich und notwendig, da LDL-Apherese aus ethischen Gründen nicht als Schein-Behandlung angewandt wird. Im Rahmen des historischen Vergleichs werden lediglich die HoFH-Patienten herangezogen; diese wurden alle mit LDL-Apherese behandelt. Außerdem werden lediglich Laborparameter als Wirksamkeitsendpunkte betrachtet, diese werden objektiv erhoben, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht beeinflusst werden.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Grund der fehlenden Verblindung muss generell von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden. Allerdings liegt eine Umsetzung des ITT-Prinzips vor und der primäre Wirksamkeitsendpunkt LDL-C-Änderung wird objektiv erhoben und kann nicht direkt durch den Patienten oder behandelnden Arzt beeinflusst werden. Daher wird insgesamt von einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene ausgegangen.

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

Eine Verblindung war nicht möglich und notwendig, da LDL-Apherese aus ethischen Gründen nicht als Schein-Behandlung angewandt wird. Im Rahmen des historischen Vergleichs werden lediglich die HoFH-Patienten herangezogen; diese wurden alle mit LDL-Apherese behandelt. Außerdem werden lediglich objektiv erhobene Parameter als Wirksamkeitsendpunkte betrachtet, deren Ergebnis von Patienten und behandelnden Personen nicht beeinflusst werden kann.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☐ ja ☒ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Grund der fehlenden Verblindung und der unklaren Umsetzung des ITT-Prinzips muss generell von einem hohen Verzerrungspotential für die Studie ausgegangen werden. Für die Behandlung der HoFH-Patienten existiert außerdem keine vergleichbare Kontrollgruppe. Allerdings wird der Endpunkt LDL-C-Änderung objektiv erhoben und kann weder vom Patienten noch vom behandelnden Arzt direkt beeinflusst werden. Daher wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

Alle Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UEs, SUEs, Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen) werden in Bezug auf eine mögliche Verzerrung gemeinsam bewertet. Den in diesem Bereich berichteten Daten liegen allesamt die in der Studie erhobenen Daten zu unerwünschten Ereignissen zugrunde, dementsprechend werden sie von den gleichen potentiell verzerrenden Faktoren beeinflusst.

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung war nicht möglich und notwendig, da LDL-Apherese aus ethischen Gründen nicht als Schein-Behandlung angewandt wird. Im Rahmen des historischen Vergleichs werden lediglich die HoFH-Patienten herangezogen; diese wurden alle mit LDL-Apherese behandelt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☒ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Grund der fehlenden Verblindung muss von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden. Für die Behandlung der HoFH-Patienten existiert außerdem keine vergleichbare Kontrollgruppe, daher wird von einem hohen Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ausgegangen.

Tabelle 4-122 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Gordon et al., 1998

Studie: Gordon et al., 1998 (lediglich Publikation, kein Studienbericht verfügbar)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Gordon BR, Kelsey SF, Dau PC, Gotto AM, Jr., Graham K, Illingworth DR, et al. (1998): Long-term effects of low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. Liposorber Study Group. American Journal of Cardiology; 81:407-11.	Gordon et al., 1998 [36]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

2.

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

Es handelt sich um eine einarmige Extensionsstudie, alle Patienten wurden mit LDL-Apherese behandelt.

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

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung war nicht möglich und notwendig, da alle Patienten mit LDL-Apherese behandelt wurden. Außerdem werden lediglich objektiv erhobene Parameter als Wirksamkeitsendpunkte betrachtet, deren Ergebnis von Patienten und behandelnden Personen nicht beeinflusst werden kann.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung war nicht möglich und notwendig, da alle Patienten mit LDL-Apherese behandelt wurden. Außerdem werden lediglich objektiv erhobene Parameter als Wirksamkeitsendpunkte betrachtet, deren Ergebnis von Patienten und behandelnden Personen nicht beeinflusst werden kann.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Daher erfolgt an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: LDL-C-Änderung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung war nicht möglich und notwendig, da alle Patienten mit LDL-Apherese behandelt wurden. Außerdem werden lediglich Laborparameter als Wirksamkeitsendpunkte betrachtet, diese werden objektiv erhoben, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht beeinflusst werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegt keine randomisierte Studie vor und das ITT-Prinzip kann somit nicht angewandt und beurteilt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Daher erfolgt an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

Alle Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UEs, SUEs, Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen) werden in Bezug auf eine mögliche Verzerrung gemeinsam bewertet. Den in diesem Bereich berichteten Daten liegen allesamt die in der Studie erhobenen Daten zu unerwünschten Ereignissen zugrunde, dementsprechend werden sie von den gleichen potentiell verzerrenden Faktoren beeinflusst.

1. Verblindung der Endpunkterheber☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung war nicht möglich und notwendig, da alle Patienten mit LDL-Apherese behandelt wurden.

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

Es liegt keine randomisierte Studie vor und das ITT-Prinzip kann somit nicht angewandt und beurteilt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Daher erfolgt an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene.

Tabelle 4-123 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Graesdal et al., 2012

Studie: Graesdal et al., 2012 (lediglich Publikation, kein Studienbericht verfügbar)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Graesdal A, Bogsrud MP, Holven KB, Nenseter MS, Narverud I, Langslet G, et al. (2012): Apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia: the results of a follow-up of all Norwegian patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Journal of clinical lipidology; 6:331-9.	Graesdal et al., 2012 [37]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegt eine einarmige Beobachtungsstudie vor.

2.

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es handelt sich um eine einarmige Beobachtungsstudie, alle Patienten wurden mit LDL-Apherese behandelt.

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

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung war nicht möglich und notwendig, da alle Patienten mit LDL-Apherese behandelt wurden. Außerdem werden lediglich Laborparameter als Wirksamkeitsendpunkte betrachtet, diese werden objektiv erhoben, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht beeinflusst werden.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung war nicht möglich und notwendig, da alle Patienten mit LDL-Apherese behandelt wurden. Außerdem werden lediglich objektiv erhobene Parameter als Wirksamkeitsendpunkte betrachtet, deren Ergebnis von Patienten und behandelnden Personen nicht beeinflusst werden kann.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Daher erfolgt an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: LDL-C-Änderung****1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung war nicht möglich und notwendig, da alle Patienten mit LDL-Apherese behandelt wurden. Außerdem werden lediglich objektiv erhobene Parameter als Wirksamkeitsendpunkte betrachtet, deren Ergebnis von Patienten und behandelnden Personen nicht beeinflusst werden kann.

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

Es liegt keine randomisierte Studie, sondern eine einarmige Beobachtungsstudie vor und das ITT-Prinzip kann somit nicht angewandt und beurteilt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Daher erfolgt an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

Alle Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UEs, SUEs, Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen) werden in Bezug auf eine mögliche Verzerrung gemeinsam bewertet. Den in diesem Bereich berichteten Daten liegen allesamt die in der Studie erhobenen Daten zu unerwünschten Ereignissen zugrunde, dementsprechend werden sie von den gleichen potentiell verzerrenden Faktoren beeinflusst.

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung war nicht möglich und notwendig, da alle Patienten mit LDL-Apherese behandelt wurden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegt eine einarmige Beobachtungsstudie vor. Alle Patienten wurden nach Ermessen des Arztes mit LDL-Apherese behandelt. Die Anwendung des ITT-Prinzips ist somit nicht gegeben.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Daher erfolgt an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene.

Tabelle 4-124 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Koga et al., 1999

Studie: Koga et al., 1999 (lediglich Publikation, kein Studienbericht verfügbar)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Koga N, Watanabe K, Kurashige Y, Sato T, Hiroki T (1999): Long-term effects of LDL apheresis on carotid arterial atherosclerosis in familial hypercholesterolaemic patients. Journal of Internal Medicine; 246:35-43.	Koga et al., 1999 [62]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

2.

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☐ ja ☒ unklar ☐ nein

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

In der Studie werden 2 HoFH- und 9 HeFH-Patienten mit LDL-Apherese behandelt. Diesen steht eine Kontrollgruppe mit milder HeFH gegenüber, die lediglich mit medikamentöser lipidsenkender Therapie behandelt werden. Auf Grund der Einstufung der Kontrollgruppe als „mild“ ist unklar, ob die Patienten mit den HeFH-Patienten der LDL-Apherese-Gruppe ausreichend vergleichbar sind.

Im Rahmen des historischen Vergleichs in diesem Dossier werden lediglich die Ergebnisse der zwei HoFH-Patienten herangezogen.

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

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung war nicht möglich und notwendig, da LDL-Apherese aus ethischen Gründen nicht als Schein-Behandlung angewandt wird. Im Rahmen des historischen Vergleichs werden lediglich die HoFH-Patienten herangezogen; diese wurden alle mit LDL-Apherese behandelt. Außerdem werden lediglich objektive Parameter als Wirksamkeitsendpunkte betrachtet, deren Ergebnis von Patienten und behandelnden Personen nicht beeinflusst werden kann.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung war nicht möglich und notwendig, da LDL-Apherese aus ethischen Gründen nicht als Schein-Behandlung angewandt wird. Im Rahmen des historischen Vergleichs werden lediglich die HoFH-Patienten herangezogen; diese wurden alle mit LDL-Apherese behandelt. Außerdem werden lediglich objektive Parameter als Wirksamkeitsendpunkte betrachtet, deren Ergebnis von Patienten und behandelnden Personen nicht beeinflusst werden kann.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Daher erfolgt an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene.

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

Eine Verblindung war nicht möglich und notwendig, da LDL-Apherese aus ethischen Gründen nicht als Schein-Behandlung angewandt wird. Im Rahmen des historischen Vergleichs werden lediglich die HoFH-Patienten herangezogen; diese wurden alle mit LDL-Apherese behandelt. Außerdem werden lediglich objektive Parameter als Wirksamkeitsendpunkte betrachtet, deren Ergebnis von Patienten und behandelnden Personen nicht beeinflusst werden kann.

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

Es wurden keine näheren Angaben zur Umsetzung des ITT-Prinzips gemacht. Alle Patienten wurden mit LDL-Apherese behandelt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Daher erfolgt an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene.

Tabelle 4-125 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AEGR-733-025

Studie: AEGR-733-025

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: LOWER: Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry Annual Report	Jährlicher Studienbericht der Studie AEGR-733-025 [63]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein Register bzw. eine Beobachtungsstudie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lomitapid im klinischen Alltag. Es liegt keine Kontrollgruppe vor. Daher kann hier keine Angabe gemacht werden.

2.

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

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

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

Es handelt sich um ein Register bzw. eine Beobachtungsstudie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lomitapid im klinischen Alltag. Es liegt keine Kontrollgruppe vor. Daher kann hier keine Angabe gemacht werden.

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

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Ein Verblindung war nicht möglich, da es sich um eine Beobachtungsstudie ohne Kontrollgruppe handelt. Außerdem werden lediglich Laborparameter als Wirksamkeitsendpunkte betrachtet, diese werden objektiv erhoben, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht beeinflusst werden.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Ein Verblindung war nicht möglich, da es sich um eine Beobachtungsstudie ohne Kontrollgruppe handelt. Außerdem werden lediglich Laborparameter als Wirksamkeitsendpunkte betrachtet, diese werden objektiv erhoben, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht beeinflusst werden.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Daher erfolgt an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: LDL-C-Änderung****1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Ein Verblindung war nicht möglich, da es sich um eine Beobachtungsstudie ohne Kontrollgruppe handelt. Außerdem werden lediglich Laborparameter als Wirksamkeitsendpunkte betrachtet, diese werden objektiv erhoben, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht beeinflusst werden.

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

Es handelt sich um ein Register bzw. eine Beobachtungsstudie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lomitapid im klinischen Alltag. Daher kann hier keine Angabe gemacht werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Daher erfolgt an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

Alle Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UEs, SUEs, Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen) werden in Bezug auf eine mögliche Verzerrung gemeinsam bewertet. Den in diesem Bereich berichteten Daten liegen allesamt die in der Studie erhobenen Daten zu unerwünschten Ereignissen zugrunde, dementsprechend werden sie von den gleichen potentiell verzerrenden Faktoren beeinflusst.

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Ein Verblindung war nicht möglich, da es sich um eine einarmige Studie handelt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

Es handelt sich um ein Register bzw. eine Beobachtungsstudie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lomitapid im klinischen Alltag. Daher kann hier keine Angabe gemacht werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ **niedrig**

☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Daher erfolgt an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene.

Endpunkt: Lebensqualität

Entfällt, der Endpunkt wurde nicht erhoben.

Endpunkt: Mortalität

Entfällt, der Endpunkt wurde nicht als Wirksamkeitsparameter sondern lediglich im Zusammenhang der unerwünschten Ereignisse erhoben.

Tabelle 4-126 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AEGR-733-024

Studie: AEGR-733-024

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: A Phase 1, Open-label, Randomized, 2-Arm Study to Evaluate the Effect of Atorvastatin, a Weak CYP3A4 Inhibitor, on the Pharmacokinetics of Lomitapide in Healthy Subjects	Studienbericht der Studie AEGR-733-024 [64]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

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

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde nicht verblindet durchgeführt. Es wird lediglich die Pharmakokinetik als Wirksamkeitsendpunkt betrachtet, diese wird objektiv erhoben, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht beeinflusst werden. Außerdem wurde in beiden Gruppen die gleiche Medikation vorgenommen, lediglich der zeitliche Abstand der Kombination aus Atorvastatin und Lomitapid war um 12h unterschiedlich zwischen den Gruppen. Daher war keine Verblindung notwendig.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde nicht verblindet durchgeführt. Es wird lediglich die Pharmakokinetik als Wirksamkeitsendpunkt betrachtet, diese wird objektiv erhoben, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht beeinflusst werden. Außerdem wurde in beiden Gruppen die gleiche Medikation vorgenommen, lediglich der zeitliche Abstand der Kombination aus Atorvastatin und Lomitapid war um 12h unterschiedlich zwischen den Gruppen. Daher war keine Verblindung notwendig.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

Trotz fehlender Verblindung ist von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen, da als Wirksamkeitsendpunkte lediglich Pharmakokinetik erhoben wurde. Deren Erhebung ist objektiv und kann nicht durch Patient und/oder behandelnde Person beeinflusst werden. Außerdem wurde in beiden Gruppen die gleiche Medikation vorgenommen, lediglich der zeitliche Abstand der Kombination aus Atorvastatin und Lomitapid war um 12h unterschiedlich zwischen den Gruppen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**

Alle Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UEs, SUEs, Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen) werden in Bezug auf eine mögliche Verzerrung gemeinsam bewertet. Den in diesem Bereich berichteten Daten liegen allesamt die in der Studie erhobenen Daten zu unerwünschten Ereignissen zugrunde, dementsprechend werden sie von den gleichen potentiell verzerrenden Faktoren beeinflusst.

1. Verblindung der Endpunkterheber☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde nicht verblindet durchgeführt. Es werden alle unerwünschten Ereignisse dokumentiert, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht gezielt beeinflusst werden. Außerdem wurde in beiden Gruppen die gleiche Medikation vorgenommen, lediglich der zeitliche Abstand der Kombination aus Atorvastatin und Lomitapid war um 12h unterschiedlich zwischen den Gruppen. Daher war keine Verblindung notwendig.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Trotz fehlender Verblindung ist von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen, da alle unerwünschten Ereignisse dokumentiert werden, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht gezielt beeinflusst werden. Außerdem wurde in beiden Gruppen die gleiche Medikation vorgenommen, lediglich der zeitliche Abstand der Kombination aus Atorvastatin und Lomitapid war um 12h unterschiedlich zwischen den Gruppen. Daher war keine Verblindung notwendig.

Tabelle 4-127 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AEGR-733-029

Studie: AEGR-733-029

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: A Phase 1, Open-label, Randomized, 2-Arm Study to Evaluate the Effect of Ethinyl Estradiol/Norgestimate (Ortho-Cyclen®), a Weak CYP3A4 Inhibitor, on the Pharmacokinetics of Lomitapide in Healthy Female Subjects	Studienbericht der Studie AEGR-733-029 [65]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

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

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde nicht verblindet durchgeführt. Es wird lediglich die Pharmakokinetik als Wirksamkeitsendpunkt betrachtet, diese wird objektiv erhoben, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht beeinflusst werden. Außerdem wurde in beiden Gruppen die gleiche Medikation vorgenommen, lediglich der zeitliche Abstand der Kombination aus Ethinylestradiol/Norgestimat und Lomitapid war um 12h unterschiedlich zwischen den Gruppen. Daher war keine Verblindung notwendig.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde nicht verblindet durchgeführt. Es wird lediglich die Pharmakokinetik als Wirksamkeitsendpunkt betrachtet, diese wird objektiv erhoben, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht beeinflusst werden. Außerdem wurde in beiden Gruppen die gleiche Medikation vorgenommen, lediglich der zeitliche Abstand der Kombination aus Ethinylestradiol/Norgestimat und Lomitapid war um 12h unterschiedlich zwischen den Gruppen. Daher war keine Verblindung notwendig.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

Trotz fehlender Verblindung ist von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen, da als Wirksamkeitsendpunkte lediglich Pharmakokinetik erhoben wurde. Deren Erhebung ist objektiv und kann nicht durch Patient und/oder behandelnde Person beeinflusst werden. Außerdem wurde in beiden Gruppen die gleiche Medikation vorgenommen, lediglich der zeitliche Abstand der Kombination aus Ethinylestradiol/Norgestimat und Lomitapid war um 12h unterschiedlich zwischen den Gruppen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**

Alle Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UEs, SUEs, Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen) werden in Bezug auf eine mögliche Verzerrung gemeinsam bewertet. Den in diesem Bereich berichteten Daten liegen allesamt die in der Studie erhobenen Daten zu unerwünschten Ereignissen zugrunde, dementsprechend werden sie von den gleichen potentiell verzerrenden Faktoren beeinflusst.

1. Verblindung der Endpunkterheber☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde nicht verblindet durchgeführt. Es werden alle unerwünschten Ereignisse dokumentiert, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht gezielt beeinflusst werden. Außerdem wurde in beiden Gruppen die gleiche Medikation vorgenommen, lediglich der zeitliche Abstand der Kombination aus Ethinylestradiol/Norgestimat und Lomitapid war um 12h unterschiedlich zwischen den Gruppen. Daher war keine Verblindung notwendig.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Trotz fehlender Verblindung ist von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen, da alle unerwünschten Ereignisse dokumentiert werden, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht gezielt beeinflusst werden. Außerdem wurde in beiden Gruppen die gleiche Medikation vorgenommen, lediglich der zeitliche Abstand der Kombination aus Ethinylestradiol/Norgestimat und Lomitapid war um 12h unterschiedlich zwischen den Gruppen. Daher war keine Verblindung notwendig.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

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

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

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

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

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

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

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

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

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

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

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

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

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

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

z. B.

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

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

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

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

z. B.

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:
