

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olezarsen (Tryngolza[®])

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Modul 4 A

*Anwendung bei erwachsenen Patienten
ergänzend zu einer Diät zur Behandlung des
genetisch bestätigten familiären
Chylomikronämie-Syndroms (FCS)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis.....	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	18
4.2 Methodik	29
4.2.1 Fragestellung	29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	32
4.2.3 Informationsbeschaffung	35
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	35
4.2.3.2 Bibliografische Recherche	35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	37
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss.....	38
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	39
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	40
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	43
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	43
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	44
4.2.5.3 Metaanalysen	74
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	75
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	77
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	78
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	81
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	82
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche	84
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	88
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	89
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	91
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	105
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	107
4.3.1.3.1 Endpunkt Morbidität: Nüchtern-TG-Werte – RCT.....	108
4.3.1.3.2 Endpunkt Morbidität: Bestätigte AP – RCT	118

4.3.1.3.3	Endpunkt Morbidität: Krankenhausaufenthalte – RCT	126
4.3.1.3.4	Endpunkt Morbidität: Globale Einschätzung der Veränderung und der Schwere durch den Patienten (PGIC/PGIS) – RCT	134
4.3.1.3.5	Endpunkt Morbidität: FCS-Symptoms – RCT	146
4.3.1.3.6	Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FCS-Impacts – RCT	154
4.3.1.3.7	Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: PROPr – RCT	161
4.3.1.3.8	Endpunkt Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – RCT	169
4.3.1.3.8.1	Gesamtrate der UE	174
4.3.1.3.8.2	Jegliche UE nach SOC und PT	175
4.3.1.3.8.3	Schwere und schwerwiegende UE nach SOC und PT	177
4.3.1.3.8.4	AESI nach PT und Schweregrad	179
4.3.1.3.8.5	Andere UE von Interesse nach Schweregrad	179
4.3.1.3.8.6	Fazit	183
4.3.1.3.9	Subgruppenanalysen – RCT	184
4.3.2	Weitere Unterlagen	187
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	187
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	187
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	188
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	188
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	189
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	192
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	192
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	192
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	193
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	194
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	195
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	197
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	197
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	197
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	198
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	199
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	199
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	200
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	201
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	201
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	201
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	211
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	211
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	211
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	212
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	212

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	212
4.6 Referenzliste.....	214
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche	225
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	230
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche).....	233
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	237
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	241
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	282
Anhang 4-G : Zusätzliche Daten.....	301

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der RCT Balance.....	21
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT-Studien mit Olezarsen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FCS.....	34
Tabelle 4-3: Auflistung der in der RCT Balance erhobenen demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika zum Zeitpunkt der Randomisierung	46
Tabelle 4-4: Auflistung der in der RCT Balance erhobenen Endpunkte	48
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-12: Patienteneinteilung auf Grundlage aller randomisierten Patienten in der zu bewertenden RCT – Balance Studie.....	95
Tabelle 4-13: Exposition mit der Studienmedikation in der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (Safety Set).....	96
Tabelle 4-14: Charakterisierung oder Studienpopulationen in der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population)	97
Tabelle 4-15: Auflistung der in der RCT Balance erhobenen Endpunkte	103
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Nüchtern-TG-Werte – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Nüchtern-TG-Werte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Prozentuale Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes nach Monat 6 und Monat 12 im Vergleich zur Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population).....	114

Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Bestätigte AP – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Bestätigte AP in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Inzidenz und Ereignisrate bestätigter AP-Ereignisse – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population)	121
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zum ersten bestätigten AP-Ereignisses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population)	122
Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Krankenhausaufenthalte – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Krankenhausaufenthalte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Inzidenz und Ereignisrate der Krankenhausaufenthalte – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population)	129
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Jährliche Rate der stationären Tage – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population).....	131
Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: PGIC/PGIS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Globale Einschätzung der Veränderung und der Schwere durch den Patienten (PGIC/PGIS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	136
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: PGIC – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population; beobachtete Fälle)	138
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: PGIS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population, beobachtete Fälle)	140
Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: FCS-Symptoms – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: FCS-Symptoms in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: FCS-Symptoms, Veränderung des FCS-Symptoms Gesamtscore nach Monat 6 und Monat 12 im Vergleich zur Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population).....	150
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: FCS-Symptoms, Gesamtscore von Baseline bis Monat 6 und 12 (Responder-Analyse Verbesserung / Verschlechterung des Gesamtscore im ≥ 15 % der Skalenspannweite) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population; beobachtete Fälle).....	151
Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunktes Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FCS-Impacts – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FCS-Impacts in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	156
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FCS-Impact, Veränderung des FCS-Impacts Gesamtscore nach Monat 6 und Monat 12 im Vergleich zur Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population)	157
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FCS-Impact, Gesamtscore von Baseline bis Monat 6 und 12 (Responder-Analyse Verbesserung / Verschlechterung des Gesamtscore im ≥ 15 % der Skalenspannweite) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population; beobachtete Fälle)	159
Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunktes Gesundheitsbezogene Lebensqualität: PROPr – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: PROPr in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	163
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung des PROPr Scores nach Monat 6 und Monat 12 im Vergleich zur Baseline (kontinuierliche Auswertung) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population)	165
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung des PROPr Scores nach Monat 6 und Monat 12 im Vergleich zur Baseline (Responder Analyse zur Verbesserung / Verschlechterung des Gesamtscore im ≥ 15 % der Skalenspannweite) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population; beobachtete Fälle)	166
Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunktes Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	169
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	172
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: Gesamtrate der UE nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (Safety Set).....	174
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades nach SOC und PT mit ≥ 10 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden – Balance Studie (Safety Set).....	175
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: Gesamtrate UE nach Schwererad „schwer“ und SOC und PT mit ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (Safety Set).	177
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: Gesamtrate der SUEs nach SOC und PT mit ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (Safety Set).....	178

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit: Gesamtrate AESI nach PT und Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (Safety Set).....	179
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit: Gesamtrate der anderen UE von Interesse nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (Safety Set).....	180
Tabelle 4-53: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	185
Tabelle 4-54: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	185
Tabelle 4-55: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	188
Tabelle 4-56: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	189
Tabelle 4-57: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	190
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	190
Tabelle 4-59: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	191
Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	194
Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	195
Tabelle 4-62: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	195
Tabelle 4-63: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	196
Tabelle 4-64: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	199
Tabelle 4-65: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	199
Tabelle 4-66: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der RCT Balance.....	203
Tabelle 4-67: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	211
Tabelle 4-68: MEDLINE Suchstrategie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	227
Tabelle 4-69: Embase Suchstrategie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	228
Tabelle 4-70: Cochrane Suchstrategie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	229
Tabelle 4-71: Clinicaltrials.gov Suchstrategie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	231
Tabelle 4-72: EU-CTR Suchstrategie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	231
Tabelle 4-73: ICTRP Suchstrategie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	232
Tabelle 4-74: CTIS Suchstrategie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	232
Tabelle 4-75: Im Volltext gesichtete Treffer der bibliografischen Literaturrecherche mit Ausschlussgrund – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	233

Tabelle 4-76: Treffer der Suche in Studienregistern mit Ausschlussgrund – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	237
Tabelle 4-77: Studiendesign und -methodik für die Balance Studie (ISIS 678354-CS3).....	242
Tabelle 4-78: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Balance	283
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Prozentuale Veränderung der Nüchtern-TG-Werte im Vergleich zur Baseline über die Zeit – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population)	301
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Globale Einschätzung der Veränderung und der Schwere durch den Patienten (PGIC) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population)	308
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Globale Einschätzung der Veränderung und der Schwere durch den Patienten (PGIS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population)	310
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: FCS-Symptoms Gesamtscore – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population).....	315
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FCS-Impacts – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population)	338
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: PROMIS 29+2 Health Utility Score (PROPr) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population)	346
Tabelle 4-85: Anzahl der Patienten in jeder Subgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population)	349

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Pankreatitis-Risiko in Abhängigkeit von der Höhe der TG-Werte.....	50
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Abbildung 4-4: Studiendesign und Behandlungsschema der Balance Studie.....	101
Abbildung 4-5: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Prozentuale Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes im Vergleich zur Baseline über die Zeit – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population)	116
Abbildung 4-6: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zum ersten bestätigten AP-Ereignis – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS- Population)	123
Abbildung 4-7: Patientenfluss der Phase 3 Balance Studie gemäß CONSORT	281

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Anti-Arzneimittel-Antikörper (engl. <i>anti-drug antibodies</i>)
AESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (engl. <i>adverse event of special interest</i>)
ALP	alkaline Phosphatase
ALT	Alaninaminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ANCOVA	Analysis of Covariance
AP	Akute Pankreatitis
ApoA1, <i>APOA1</i>	Apolipoprotein A1 (Protein, <i>GEN</i>)
ApoA5, <i>APOA5</i>	Apolipoprotein A5 (Protein, <i>GEN</i>)
ApoB48, <i>APOB48</i>	Apolipoprotein B48 (Protein, <i>GEN</i>)
ApoC2, <i>APOC2</i>	Apolipoprotein C2 (Protein, <i>GEN</i>)
ApoC3, <i>APOC3</i>	Apolipoprotein C3 (Protein, <i>GEN</i>)
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (engl. <i>activated partial thromboplastin time</i>)
ASCVD	Atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen (engl. <i>atherosclerotic cardiovascular disease</i>)
ASH	American Society of Hematology
AST	Aspartataminotransferase
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BMI	Body Mass Index
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus Infektion 2019

Abkürzung	Bedeutung
CRF	Fallberichtsformular (engl. <i>case report form</i>)
CRNMB	Klinisch relevante nicht-schwerwiegende Blutungen (engl. <i>clinically relevant non-major bleeding</i>)
CSR	Klinischer Studienbericht (engl. <i>clinical study report</i>)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
Cys C	Cystatin C
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DSMB	Data and Safety Monitoring Board
E/A	Ein- und Ausschlusskriterien
eCOA	Electronic Clinical Outcome Assessment
eCRF	Elektronisches Fallberichtsformular
EDC	Electronic Data Collection
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (engl. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäischen Arzneimittel-Agentur (engl. <i>european medicines agency</i>)
EU	Europäische Union
EUA	Emergency Use Authorization
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
FAS	Full Analysis Set
FCS	Familiäres Chylomikronämie-Syndrom
FCS-SIS	FCS Symptoms and Impacts Scale

Abkürzung	Bedeutung
FDA	Food and Drug Administration
FLR	Flu-like Reaction
FMQ	FDA Medical Queries
FSH	Follikelstimulierender Hormonspiegel
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GGT	Gammaglutamyltransferase
GLP	Glucagon-like Peptid
GPD1	Glycerin-3-phosphat-Dehydrogenase 1
GPIHBP1, <i>GPIHBP1</i>	Glycosylphosphatidylinositol-Anchored High Density Lipoprotein-Binding Protein 1 (Protein, <i>GEN</i>)
HDL-C	High-Density Lipoprotein Cholesterin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HTG	Hypetriglyceridämie
IB	Investigator's Brochure
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
ICH	International Council for Harmonization
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IEC	Independent Ethics Committee
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	Institutional Review Board
iRR	Inverses Relatives Risiko
IRT	Interactive Response Technology System
ISR	Reaktion an der Infusionsstelle (engl. <i>injection site reaction</i>)

Abkürzung	Bedeutung
ITT	Intention-to-treat
IVIG	Intravenöses Immunglobulin
J2R	Jump to Reference
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
LDL-C	Low-Density Lipoprotein Cholesterin
LMF1	Lipase Maturation Factor 1
LoF	Funktionsverlustmutation (engl. <i>loss of function</i>)
LPL, <i>LPL</i>	Lipoproteinlipase (Protein, <i>GEN</i>)
LPLD	Lipoprotein Lipase Deficiency
LSM	Least Squares Means
MACE	schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (engl. <i>major adverse cardiovascular events</i>)
MAR	Missing At Random
MAUT	Multi-Attribute Utility Theory
Max	Maximum
MB	Schwerwiegende Blutung (engl. <i>major bleeding</i>)
MCMC	Markov-Ketten-Monte-Carlo-Methode (engl. <i>Markov Chain Monte Carlo Method</i>)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MI	Multiple Imputation
Min	Minimum
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRR	Mean Rate Ratio
MTC	Mixed Treatment Comparison
n.b.	Nicht berechnet
NA	nicht anwendbar (engl. <i>not applicable</i>)
NCT	National Clinical Trial Number
Non-HDL-C	Non-High-Density Lipoprotein Cholesterin
NRS	Numerische Bewertungsskala
NSAID	Nichtsteroidales Antirheumatikum (engl. <i>non-steroidal anti-inflammatory drug</i>)
OLE	Open Label Extension

Abkürzung	Bedeutung
OMON	Overview of Medical Research in the Netherlands
OR	Odds Ratio
P25	Unteres Quartil
P75	Oberes Quartil
PAC	Acute Pancreatitis Adjudication Committee
PGIC	Patient Global Impression of Change Scale
PGIS	Patient Global Impression of Severity Scale
PRO	Patienten-berichteter Endpunkt (engl. <i>patient reported outcome</i>)
PROMIS	Patient Reported Outcomes Measurement Information System
PROPr	PROMIS Preference Scoring System
PT	Preferred Term
PubMed	Public Medicine Datenbank
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (engl. <i>randomized controlled trial</i>)
RMST	Restricted Mean Survival Time
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (engl. <i>standard deviation</i>)
SEM	Standardfehler des Mittelwerts (engl. <i>standard error of the mean</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
sHTG	Schwere Hypetriglyceridämie
siRNA	kleine interferierende Ribonukleinsäure (engl. <i>small interfering ribonucleic acid</i>)
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (engl. <i>system organ class</i>)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
TG	Triglycerid

Abkürzung	Bedeutung
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UACR	Albumin/Kreatinin Ratio im Urin (engl. <i>urine albumin-to-creatinine ratio</i>)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	Vereinigtes Königreich (engl. <i>United Kingdom</i>)
ULN	Obere Grenze der Norm (engl. <i>upper limit of normal</i>)
UPCR	Protein/Kreatinin Ratio im Urin (engl. <i>urine protein/creatinine ratio</i>)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (engl. <i>United States of America</i>)
VerfO	Verfahrensordnung
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
VLDL	Very-Low-Density Lipoprotein
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet

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

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

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Bei Olezarsen (Tryngolza®) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden [1]. In dem zugrundeliegenden Nutzendossier wird der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Olezarsen (Tryngolza®) im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patienten ergänzend zu einer Diät zur Behandlung des genetisch bestätigten familiären Chylomikronämie-Syndrom (FCS) basierend auf der zulassungsbegründenden randomisiert, kontrollierten Studie (*randomized controlled trial*, RCT) Balance dargestellt [2]. Vor dem Hintergrund der Anlage III Nr. 35 der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) ist die Verordnung von Olezarsen auf Patienten mit genetisch bestätigtem FCS und einem hohen Risiko für Pankreatitis beschränkt [3]. Aktuell wird die Änderung der Anlage III Nr. 35 der AM-RL dahingehend überarbeitet, dass die Verordnung für Patienten mit genetisch bestätigtem FCS zulässig ist [4, 5]. Der G-BA begründet die Änderung der AM-RL damit, dass „[...] der Zusatz und einem hohen Risiko für Pankreatitis [...] entbehrlich [ist], da ein genetisch bestätigtes familiäres Chylomikronämie-Syndrom in der Regel mit einem hohen Risiko für Pankreatitis einhergeht“ [4]. Patienten mit bestätigter FCS weisen aufgrund der Ätiologie der Erkrankung und den stark erhöhten Triglycerid-(TG)-Werten im Blut per se ein hohes Risiko für Pankreatitis auf (siehe Modul 3A Abschnitt 3.2.1.1).

FCS ist eine seltene, meist autosomal-rezessiv vererbte, monogenetische Fettstoffwechselstörung, die durch stark erhöhte TG-Werte im Plasma gekennzeichnet ist [6-8]. Ursache ist eine stark eingeschränkte oder fehlende Aktivität der Lipoproteinlipase (LPL) oder ihrer essenziellen Co-Faktoren (z. B. Glycosylphosphatidylinositol-Anchored High Density Lipoprotein-Binding Protein 1 [GPIHBP1], Apolipoprotein C2 [ApoC2], Apolipoprotein A5 [ApoA5] und Lipase Maturation Factor 1 [LMF1], sowie Mutationen in Genen, die den TG-Metabolismus der Leber beeinflussen [6, 7, 9, 10]. LPL ist entscheidend für den Abbau von Chylomikronen (TG-reichen Lipoproteinpartikeln), die nach der Nahrungsaufnahme vom Darm über den Blutkreislauf zu den peripheren Geweben transportiert werden. Bei FCS persistieren Chylomikronen auch nach 12–14 Stunden Nahrungskarenz, was zu schwerer Hypertriglyceridämie (sHTG) führt und als zentrales diagnostisches Merkmal für FCS gilt [6]. In 80–90 % der genetisch bestätigten Fälle liegt eine Mutation im *LPL*-Gen vor [7, 11, 12].

Internationale Leitlinien definieren eine sHTG ab einem Nüchtern-TG-Wert ≥ 500 mg/dL ($\triangleq 5,7$ mmol/L) [13-15]. Ein Verdacht auf FCS besteht bei Nüchtern-TG-Werte ≥ 880 mg/dL ($\triangleq 10$ mmol/L) in mindestens drei Messungen im Abstand von je einem Monat [16]. Aufgrund der dauerhaft stark erhöhten TG-Werten besteht definitionsgemäß ein hohes Risiko für akute und wiederkehrende Pankreatitis (siehe Modul 3A Abschnitt 3.2.1.1) [17]. Das Risiko steigt exponentiell mit den TG-Werten: ab ≥ 880 mg/dL ($\triangleq 10$ mmol/L) gilt es als hoch und ab ≥ 1000 mg/dL ($\triangleq 11,2$ mmol/L) gilt es als extrem hoch (siehe Abbildung 4-1) [15, 17-21]. Zwischen 40–76 % der FCS-Patienten erleiden im Krankheitsverlauf mindestens eine akute Pankreatitis (AP), bis zu 29 % mehrere Ereignisse [22-25]. Zudem verlaufen FCS-bedingte Pankreatitiden oft schwer und sind mit einem höheren Risiko für Organversagen,

Pankreasnekrose, intensivmedizinische Behandlung und Mortalität verbunden [22, 23, 26]. Daher besteht das therapeutische Ziel bei der Behandlung von FCS in der konsequenten Senkung der TG-Werte und der damit einhergehenden Vermeidung von Pankreatitiden [27]. Um dieses Ziel zu erreichen, werden strikte, stark fettreduzierte Diäten eingesetzt [20], die jedoch nur begrenzt wirksam sind [23, 28, 29]. Klassische Lipid-senkende Interventionen sind zudem zur Behandlung des FCS nicht oder nur bedingt geeignet, da sie ihren Effekt über einen LPL-vermittelten Abbau der TGs ausüben, der jedoch bei FCS beeinträchtigt ist [16]. Das neue Lipid-senkende Arzneimittel Volanesorsen zur Behandlung von FCS ist aufgrund von immunologisch bedingten Kontraindikationen und/oder (häufigen) Nebenwirkungen ebenfalls nicht für alle FCS-Patienten geeignet [30]. Mit Olezarsen steht nun ein Arzneimittel zur Behandlung des FCS zur Verfügung, das diese therapeutische Lücke füllen kann.

Bei Olezarsen handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 31]. Der medizinische Nutzen gilt mit der Zulassung durch die EU-Kommission als belegt.

Datenquellen

Da es sich bei Olezarsen um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt, wird die Fragestellung basierend auf der zulassungsbegründenden multizentrischen doppelblinden RCT Balance beantwortet. In der Balance Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Olezarsen bei Patienten mit genetisch bestätigtem FCS gegenüber Placebo untersucht. Die Behandlung mit Olezarsen umfasst die zulassungskonforme monatliche subkutane Injektion von 80 mg Olezarsen [2].

In der Balance Studie durchliefen die teilnahmeberechtigten Patienten zunächst eine vier bis maximal achtwöchige Screening-Phase, bestehend aus einer mindestens zweiwöchigen Diätstabilisierungs/Run-in-Phase (≤ 20 mg Fett pro Tag) und einer etwa zweiwöchigen Qualifizierungsphase. Einschlusskriterien waren u. a. Alter ≥ 18 Jahre, genetisch bestätigte FCS-Diagnose, Nüchtern-TG-Werte ≥ 880 mg/dL sowie eine Pankreatitis Vorgeschichte in den letzten 10 Jahren. Patienten ohne Pankreatitis Vorgeschichte durften maximal 35 % der Teilnehmer ausmachen (tatsächlich 28,8 %). Anschließend wurden 66 der 144 gescreenten Patienten im Verhältnis 1:1 in zwei Kohorten randomisiert: Kohorte A erhielt 50 mg Olezarsen und Kohorte B erhielt 80 mg Olezarsen über einen Zeitraum von 53 Wochen. Innerhalb jeder Kohorte erfolgte eine weitere 2:1 Randomisierung auf das Studienmedikament (Olezarsen) oder Placebo.

In diesem Nutzendossier werden die in der Studie erhobenen patientenrelevanten Endpunkte der Domänen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit zur Quantifizierung eines Zusatznutzens herangezogen. Es werden nur diejenigen Studienarme dargestellt, in denen Olezarsen in der zugelassenen Dosierung von 80 mg verabreicht wurde. Davon abweichende Dosierungen wie die Gabe von 50 mg Olezarsen werden nicht zur Bewertung herangezogen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Ableitung des Zusatznutzens von Olezarsen im Vergleich zu Placebo wird die pivotale Zulassungsstudie Balance herangezogen. Zur Identifizierung weiterer geeigneter RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden die in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Durch die systematische Literaturrecherche wurde keine weiterführende Literatur identifiziert, die für dieses Nutzendossier relevant war. Alle Treffer beziehen sich auf die Zulassungsstudie Balance und enthalten keine weiterführenden oder über den klinischen Studienbericht (*Clinical study report*, CSR) hinausgehende Daten. Daher wird primär der CSR der Balance Studie herangezogen.

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

Die RCT Balance wurde gemäß der Items 1 bis 14 des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statements basierend auf dem CSR, dem statistischen Analyseplan (*Statistical Analysis Plan*, SAP) und dem Studienprotokoll sowie zugehörigen Amendments beschrieben und beurteilt (siehe Anhang 4-E). Es wurde eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der Methodik und der Ergebnisse durchgeführt. Endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte wurden systematisch nach den Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bewertet. Als Datenbasis dienen die zur Verfügung stehenden Informationen aus den vollständigen Studiendokumenten [32-34].

Die Balance Studie entspricht nach der in der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe 1b [35]. Das Verzerrungspotential wurde für die eingeschlossene Studie endpunktübergreifend als gering eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte wurde als niedrig eingestuft. Eine Ausnahme hierfür gilt für die patientenberichteten Fragebögen. Insgesamt lässt sich anhand der RCT Balance ein Hinweis auf einen Zusatznutzen ableiten.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Als patientenrelevante Endpunkte werden in der Domäne Morbidität die Ereignisrate und Inzidenz der bestätigten AP sowie die Zeit bis zur ersten bestätigten AP dargestellt. Außerdem wird die Ereignisrate der Krankenhausaufenthalte (Hospitalisierungen aus allen Gründen, AP-assoziierte Hospitalisierungen, Besuche der Notaufnahme, sowie die jährliche Rate [AP-assoziiierter] stationärer Tage), die globale Einschätzung der Veränderung und der Schwere des Krankheitsbildes durch den Patienten (PGIC/PGIS) und FCS-bezogene Symptome anhand des Gesamtscore der FCS-Symptoms Skala dargestellt. Die Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes gegenüber der Baseline zu Monat 6 und 12 werden ergänzend innerhalb der Domäne Morbidität dargestellt. Mortalität wird im Rahmen der Sicherheit erhoben. In der Domäne gesundheitsbezogene Lebensqualität werden die von den Patienten berichteten FCS-bezogenen Auswirkungen anhand des Gesamtscores der FCS-Impacts Skala und des PROMIS 29+2 Health Utility Scores (nachfolgend: PROMIS Preference Scoring System [PROPr] benannt) dargestellt. In der Domäne Sicherheit werden die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE) nach Schweregrad, schwerwiegender UE (SUE), UE von speziellem Interesse (*adverse*

event of special interest, AESI) und der anderen UE von Interesse dargestellt. Zusätzlich werden die schweren und schwerwiegenden UE der System Organ Class (SOC) „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ nach MedDRA dargestellt.

In Tabelle 4-1 werden die Ergebnisse der RCT Balance zusammenfassend dargestellt und das Ausmaß des Zusatznutzens präsentiert. Die Bestimmung des Zusatznutzens für Olezarsen erfolgte anhand der Kriterien der Allgemeinen Methoden des IQWiG [36].

Tabelle 4-1: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der RCT Balance

Domäne Endpunkt	Olezarsen 80 mg vs. Placebo		Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer ^a [95 % KI]	p-Wert ^b	
Morbidität			
Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes			
Mittlere prozentuale Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes von Baseline zu Monat 6	SMD: -1,15 [-1,767, -0,527]	p = 0,0009	erheblich
Mittlere prozentuale Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes von Baseline zu Monat 12	SMD: -1,36 [-2,018, -0,693]	p = 0,0002	
Bestätigte akute Pankreatitis			
Patienten mit ≥ 1 bestätigter akuter Pankreatitis bis Monat 12	RR: 0,6834 [0,4911; 0,9509]	p = 0,0094	beträchtlich
Ereignisrate pro 100 Patientenjahre zu Monat 12	MRR: 0,14 [0,014; 1,318]	p = 0,0852	
Zeit bis zum ersten akuten Pankreatitis-Ereignis in Tagen	HR 0,1040 [0,0128; 0,8472]	p = 0,0097	
Krankenhausaufenthalte			
Jegliche Hospitalisierungen			beträchtlich
Patienten mit ≥ 1 Hospitalisierung	RR: 0,6639 [0,4165; 1,0583]	p = 0,037	
Hospitalisierungsereignisrate pro Patientenjahr	MRR: 0,182 [0,0460; 0,7198]	p = 0,0152	
Akute Pankreatitis-assoziierte Hospitalisierung			
Patienten mit ≥ 1 akute Pankreatitis-assoziiierter Hospitalisierung	RR: 0,6834 [0,4911; 0,9509]	p = 0,009	
Mittlere akute Pankreatitis-assoziierte Hospitalisierungsereignisrate pro Patientenjahr	MRR: 0,083 [0,00076; 0,9137]	p = 0,0404	
Besuche der Notaufnahme			
Patienten mit ≥ 1 Besuche der Notaufnahme	RR: 0,7030 [0,4990; 0,9902]	p = 0,041	
Ereignisrate pro Patientenjahr	MRR: 0,319 [0,0852; 1,1947]	p = 0,0899	

Domäne Endpunkt	Olezarsen 80 mg vs. Placebo		Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer ^a [95 % KI]	p-Wert ^b	
Jährliche Rate der stationären Tage			
Jährliche Rate stationärer Tage	SMD: -0,480 [-1,073; 0,113]	p = 0,0304	
Jährliche Rate der akuten Pankreatitis-assoziierten stationären Tage			
Jährliche Rate akuter Pankreatitis-assoziiierter stationärer Tage	SMD: -0,437 [-1,065; 0,120]	p = 0,0303	
PGIC/PGIS			
PGIC ^c			
Patienten mit Verbesserung zu Monat 6 im Vergleich zu Baseline	RR: 2,8862 [1,0150; 8,2071] iRR: 0,3465 [0,1218; 0,9852]	p = 0,018	gering
Patienten mit Verschlechterung zu Monat 6 im Vergleich zu Baseline	n.b.	n.b.	
Patienten mit Verbesserung zu Monat 12 im Vergleich zu Baseline	RR: 1,7506 [0,9328; 3,2855] iRR: 0,5712 [0,3044; 1,0720]	p = 0,038	
Patienten mit Verschlechterung zu Monat 12 im Vergleich zu Baseline	n.b.	n.b.	
PGIS ^d			
Patienten mit Verbesserung zu Monat 6 im Vergleich zu Baseline	RR: 0,9108 [0,5572; 1,4888]	p = 0,729	↔
Patienten mit Verschlechterung zu Monat 6 im Vergleich zu Baseline	n.b.	n.b.	
Patienten mit Verbesserung zu Monat 12 im Vergleich zu Baseline	RR: 0,9022 [0,6381; 1,2756]	p = 0,586	
Patienten mit Verschlechterung zu Monat 12 im Vergleich zu Baseline	n.b.	n.b.	
FCS-Symptoms ^e			
Verbesserung des FCS-Symptoms-Gesamtscores zu Monat 6	n.b.	n.b.	↔
Verschlechterung des FCS-Symptoms-Gesamtscores zu Monat 6	RR: 1,0622 [0,9437; 1,1957]	p = 0,248	
Verbesserung des FCS-Symptoms-Gesamtscores zu Monat 12	n.b.	n.b.	
Verschlechterung des FCS-Symptoms-Gesamtscores zu Monat 12	RR: 1,0454 [0,9071; 1,2049]	p = 0,559	

Domäne Endpunkt	Olezarsen 80 mg vs. Placebo		Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer ^a [95 % KI]	p-Wert ^b	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
FCS-Impacts ^c			
Verbesserung des FCS-Impacts-Gesamtscores zu Monat 6	RR: 1,1242 [0,7389; 1,7104]	p = 0,533	↔
Verschlechterung des FCS-Impacts-Gesamtscores zu Monat 6	RR: 1,0632 [0,9429; 1,1988]	p = 0,273	
Verbesserung des FCS-Impacts- Gesamtscore zu Monat 12	RR: 0,9816 [0,7280; 1,3235]	p = 0,887	
Verschlechterung des FCS-Impacts-Gesamtscores zu Monat 12	RR: 1,0647 [0,9416; 1,2040]	p = 0,273	
PROPr ^f			
Verbesserung des PROPr-Gesamtscores zu Monat 6	RR: 1,1273 [0,8212; 1,5477]	p = 0,452	↔
Verschlechterung des PROPr-Gesamtscores zu Monat 6	RR: 0,9937 [0,8376; 1,1790]	p = 0,949	
Verbesserung des PROPr-Gesamtscores zu Monat 12	RR: 0,9908 [0,6587; 1,4903]	p = 0,964	
Verschlechterung des PROPr-Gesamtscores zu Monat 12	RR: 0,9667 [0,7116; 1,3133]	p = 0,831	
Sicherheit			
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ^g			
Jegliche UE	RR: 0,90 [0,75; 1,09]	0,346	beträchtlich
Mild	RR: 1,49 [0,69; 3,22]	0,365	
Moderat	RR: 1,39 [0,58; 3,37]	0,530	
Schwer	RR: 0,12 [0,02; 0,84]	0,0098	
SUE	RR: 0,35 [0,11; 1,12]	0,091	
UE nach Schweregrad „schwer“ nach SOC und PT – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR: 0,15 [0,02; 1,12]	0,047	
SUE nach SOC und PT – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR: 0,23 [0,06; 0,96]	0,0351	
Jegliche UE, die zum Tod führten	n.b. ^h	n.b. ^h	
Jegliche UE, die zum Studienabbruch führten	RR: 5,22 [0,26; 102,93]	0,233	
Jegliche AESI ⁱ	n.b. ⁱ	n.b. ⁱ	

Domäne Endpunkt	Olezarsen 80 mg vs. Placebo		Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer ^a [95 % KI]	p-Wert ^b	
Andere UE von Interesse			
Reaktionen an der Einstichstelle (ISR) ^j	RR: 1,57 [0,29; 8,51]	0,665	
Flu-like reactions (FLR) ^k	RR: 3,13 [0,13; 72,99]	0,489	
Blutungsereignis ^l	RR: 1,05 [0,30; 3,67]	1,000	
Thrombozytopenie ^m	RR: 3,14 [0,35; 27,92]	0,346	
Überempfindlichkeitsreaktion (SMQ) ⁿ	RR: 0,15 [0,01; 2,73]	0,233	
Überempfindlichkeitsreaktion (FMQ) ^o	RR: 2,09 [0,20; 21,45]	0,608	
Nierenfunktionsstörung (SMQ) ^p	RR: 0,21 [0,01; 4,12]	0,489	
Leberfunktionsstörung, therapieassoziiert ^q	RR: 0,70 [0,13; 3,78]	1,000	
Leberschädigung (FMQ) ^r	RR: 1,05 [0,16; 6,79]	1,000	
Veränderung der Blutzuckerwerte (FMQ) ^s	RR: 0,52 [0,11; 2,57]	0,665	
^a In der Kategorie Morbidität wurden die jeweiligen Effektmaße stratifiziert nach den beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein). In der Kategorie Sicherheit wird das unstratifizierte relative Risiko dargestellt. ^b Der p-Wert des relativen Risikos in der Kategorie Morbidität stammt aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach den beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein). In der Domäne Sicherheit wurde der p-Wert mittels Fisher's Exakt Test berechnet. ^c Eine Verbesserung des PGIC schloss die zwei folgenden Kategorien ein: viel besser [PGIC-Score < 1,5], etwas besser [PGIC-Score von 1,5 bis < 2,5]. Als nicht-verbessert galten die folgenden Kategorien: keine Veränderung [2,5 bis < 3,5], etwas schlechter [3,5 bis < 4,5], viel schlechter [≥ 4,5] ^d Eine Verbesserung des PGIS war definiert als eine Veränderung zu Baseline < 0. Eine Verschlechterung des PGIS war definiert als eine Veränderung zu Baseline ≥ 0. ^e Eine Verbesserung war definiert eine Erniedrigung des Scores um ≥ 15% der Skalenspannweite. Eine Verschlechterung war definiert eine Erhöhung des Scores um ≥ 15% der Skalenspannweite. ^f Eine Verbesserung war definiert eine Erhöhung des Scores um ≥ 15% der Skalenspannweite. Eine Verschlechterung war definiert eine Erniedrigung des Scores um ≥ 15% der Skalenspannweite. ^g Dargestellt sind TEAE. Ein TEAE wurde definiert als jedes unerwünschte Ereignis, das bei oder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments auftrat oder sich verschlimmerte. ^h In der Balance Studie traten keine Todesfälle auf. ⁱ In der Balance Studie traten keine AESI auf. Ein AESI ist definiert als: 1. Verringerung der Thrombozytenzahl auf Werte unter 50.000/mm³, begleitet von einem schweren Blutungsereignis oder einem klinisch relevanten nicht schwerwiegenden Blutungsereignis oder einer Verringerung der Thrombozytenzahl auf Werte unter 25.000/mm³, unabhängig von Blutungen; 2. Erfordernis die Einnahme von Medikamenten (wie Antihistaminika, Paracetamol, NSAIDs, Kortikosteroide usw.) als Vorbehandlung zur Vermeidung einer Überempfindlichkeitsreaktion oder			

Domäne Endpunkt	Olezarsen 80 mg vs. Placebo		Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer ^a [95 % KI]	p-Wert ^b	
eines erneuten Auftretens einer früheren Überempfindlichkeitsreaktion.			
^j Eine ISR wurde definiert als jedes UE nach PTs, die „Injektionsstelle“ enthielten und mindestens 2 Tage andauerten.			
^k Eine FLR ist eine Kombination aus FLR1 und FLR2. Eine FLR1 wurde definiert als UE nach PTs, die „grippeähnliche Erkrankung“, „Fieber“, „Hitzegefühl“, „erhöhte Körpertemperatur“, „Schüttelfrost“, „Muskelschmerzen“ oder „Gelenkschmerzen“ umfassten und am Tag der Injektion oder am Tag danach auftraten. Eine FLR2 wurde definiert als UE nach PT, darunter entweder „grippeähnliche Erkrankung“ oder „Fieber“ oder „Hitzegefühl“ oder „erhöhte Körpertemperatur“ sowie mindestens zwei der folgenden Symptome nach PTs: „Schüttelfrost“, „Myalgie“ oder „Arthralgie“, die am Tag der Injektion oder am Tag danach auftraten.			
^l Bei Blutungsereignisse wurde die “Blutungen”-SMQ (narrow & broad) verwendet.			
^m Thrombozytopenien wurden gemäß dem MedDRA-Oberbegriff „Thrombozytopenien“ oder dem PT „verminderte Thrombozytenzahl“ definiert.			
ⁿ Bei Überempfindlichkeitsreaktionen (SMQ) wurde die „Überempfindlichkeit“-SMQ (narrow) verwendet.			
^o Bei Überempfindlichkeitsreaktionen (FMQ) wurde die „Überempfindlichkeit“-FMQ (broad) verwendet. Es traten keine Ereignisse auf, die auf die „Überempfindlichkeit“-FMQ (narrow) zutrafen.			
^p Nierenfunktionsstörung wurden gemäß der „akutes Nierenversagen“-SMQ (narrow & broad) und der „akutes Nierenversagen“-FMQ (narrow & broad) definiert. Es traten keine Ereignisse auf, die auf die „akutes Nierenversagen“-FMQ zutraf.			
^q Therapieassoziierte Leberfunktionsstörungen wurden gemäß der „Drug Related Hepatic Disorders Comprehensive Search“-SMQ (narrow & broad) definiert.			
^r Leberschädigungen wurden gemäß der „Hepatic Injury“-FMQ (narrow) und der „Hepatic Failure“-FMQ (narrow) definiert. Es gab keine Ereignisse, auf die auf die „Hepatic Failure“-FMQ zutraf.			
^s Eine Veränderung der Blutzuckerwerte war gemäß der Dysglykämie-assoziierten FMQs (broad) definiert.			
Abkürzungen: ↔ = kein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied; AESI = adverse event of special interest; FCS = Familiäres Chylomikronämie-Syndrom; FLR = Flue-like reactions; FMQ = FDA Medical Queries; HR = Hazard Ratio; iRR = inverses relatives Risiko; ISR = Injection Site Reaction; KI = Konfidenzintervall; MRR = Mean Rate Ratio; n.b. = nicht berechnet; NSAID = nichtsteroidale Antirheumatika; PGIC = Patient Global Impression of Change Scale; PGIS = Patient Global Impression of Severity Scale; PROMIS = Patient Reported Outcomes Measurement Information System; PROPr = PROMIS Preference Scoring System; PT = Preferred term; RR = relatives Risiko; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC = Systemorganklasse; SMQ = Standardised MedDRA Queries; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE = treatment-emergent adverse event; TG = Triglycerid; UE = unerwünschtes Ereignis			

Gesamtschau der Evidenz in der Kategorie Morbidität

Signifikante Reduktion der Nüchtern-TG-Werte gegenüber der Baseline zu Monat 6 und 12 durch Olezarsen

Hohe TG-Werte stellen bei Patienten mit FCS einen kausalen Risikofaktor und einen negativen Prognosefaktor für die schwerste und lebensbedrohlichste Symptomatik der FCS-Erkrankung dar: die akute und häufig auch rezidivierende Pankreatitis. Die Wahrscheinlichkeit, eine solch schwerwiegende Symptomatik, zu entwickeln, erhöht sich mit steigenden TG-Werten exponentiell. Ab Werten von 880 mg/dl (± 10 mmol/l) gilt das Risiko einer akuten Pankreatitis als hoch. Eine Senkung der TG-Werte stellt daher eines der wichtigsten Therapieziele bei FCS-Patienten dar. Eine Reduktion der Nüchtern-TG-Werte im Blut kann damit als

Proof-of-Concept den Wirkmechanismus von Olezarsen direkt belegen. Die Behandlung mit Olezarsen führte im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten und klinisch relevanten Reduktion der Nüchtern-TG-Werte um -43,50 % nach 6 Monaten und um -59,39 % nach 12 Monaten. Die standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD) [95 % Konfidenzintervall (KI)] betrug -1,15 [-1,767, -0,527] ($p = 0,009$) zu Monat 6 und -1,36 [-2,018, -0,693] ($p = 0,0002$) zu Monat 12. Dies belegt, dass die Behandlung mit Olezarsen hochwirksam ist und eine langanhaltende Reduktion der TG-Werte, die in unmittelbaren Zusammenhang mit dem Pankreatitisrisiko stehen, erreicht. Basierend auf dem Endpunkt *Nüchtern-TG-Werte* besteht daher ein **erheblicher Zusatznutzen** zugunsten von Olezarsen.

Signifikante Reduktion der bestätigten akuten Pankreatitis durch Olezarsen

Die akute Pankreatitis stellt die schwerwiegendste Komplikation für FCS-Patienten dar. Die Behandlung mit Olezarsen reduziert nicht nur das Risiko für das Auftreten einer akuten Pankreatitis, sondern verzögert zugleich das Eintreten des ersten Ereignisses im Studienzeitraum. Dies zeigt sich sowohl in der geringeren Anzahl an Patienten mit ≥ 1 Ereignis (relatives Risiko [RR] [95 % KI]: 0,6834 [0,4911; 0,9509], $p = 0,0094$) als auch in der Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines bestätigten akuten Pankreatitis-Ereignisses (Hazard Ratio [95 % KI]: 0,1040 [0,0128; 0,8472], $p = 0,0097$). Insgesamt ergibt sich dadurch für den Endpunkt *bestätigte akute Pankreatitis* basierend auf der Schwere des Pankreatitis-Ereignisse ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß **beträchtlich**.

Signifikante Reduktion der Krankenhausaufenthalte durch Olezarsen

Bei Hospitalisierungen handelt es sich um schwerwiegende patientenrelevante Ereignisse. Unter der Behandlung mit Olezarsen traten im Vergleich zu Placebo weniger Hospitalisierungen auf (RR [95 % KI]: 0,6639 [0,4165; 1,0583], $p = 0,037$; Mean Rate Ratio (MRR) [95 % KI]: 0,182 [0,0460; 0,7198], $p = 0,0152$). Auch die akuten Pankreatitis-assoziierten Hospitalisierungen sind unter der Behandlung mit Olezarsen seltener aufgetreten (RR [95 % KI]: 0,6834 [0,4911; 0,9509], $p = 0,009$; MRR [95 % KI]: 0,083 [0,0076; 0,9137], $p = 0,0404$). Darüber hinaus mussten unter Olezarsen im Vergleich zu Placebo signifikant weniger Patienten die Notaufnahme besuchen (RR [95 % KI]: 0,7030 [0,4990; 0,9902], $p = 0,041$). Die Anzahl der stationären Tage pro Jahr und der akuten Pankreatitis-assoziierten stationären Tage pro Jahr wurde durch die Behandlung mit Olezarsen ebenfalls reduziert (SMD [95 % KI] Rate stationärer Tage: -0,480 [-1,073; 0,113], $p = 0,0304$; SMD [95 % KI] Rate akuter Pankreatitis-assoziiierter stationärer Tage: -0,473 [-1,065; 0,120], $p = 0,0303$). In der Gesamtschau des Endpunktes *Krankenhausaufenthalte* ergibt sich basierend auf der Schwere der Ereignisse ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß **beträchtlich**.

Verbesserung des Patienten-Eindrucks durch Olezarsen

Die PGIC-Skala erfasst die subjektive Veränderung der Symptomatik, während die PGIS-Skala den empfundenen Schweregrad erfasst.

Nach 6 Monaten berichteten die Patienten im Olezarsen-Arm signifikant häufiger eine Verbesserung ihrer Symptomatik im PGIC als unter Placebo (inverses relatives Risiko [iRR] [95 % KI]: 0,3465 [0,1218; 0,9852]; $p = 0,018$). Dieser Unterschied blieb auch nach

12 Monaten noch erhalten ($p = 0,038$). Die PGIS-Ergebnisse bezüglich des empfundenen Schweregrads der Erkrankung deuten darauf hin, dass dieser während der Behandlung weitgehend stabil blieb.

In der Gesamtschau des Endpunktes *PGIC/PGIS* ergibt sich basierend auf dem statistisch signifikanten Vorteil im PGIC ein **geringer Zusatznutzen** zugunsten von Olezarsen.

FCS-Symptoms

Die im FCS-Symptoms-Fragebogen erfasste Symptomlast der Patienten blieb über den Behandlungszeitraum hinweg stabil.

Gesamtschau der Evidenz in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse des FCS-Impacts-Fragebogens und des PROPr zeigten, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten unter der Behandlung mit Olezarsen stabil bleibt.

Gesamtschau der Evidenz in der Kategorie Sicherheit

Signifikante Reduktion schwerer und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse durch Olezarsen

Die Analysen der Gesamtrate der UE belegen eindeutig, dass schwere UE im Olezarsen-Arm deutlich seltener als im Placebo-Arm auftreten – ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Unterschied, aus dem sich ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß **beträchtlich** ableiten lässt (RR [95 % KI]: 0,12 [0,02; 0,84], $p = 0,0098$). Schwere und schwerwiegende UE des Gastrointestinaltrakts, einschließlich akuter oder nekrotisierender Pankreatitis, wurden unter Olezarsen gar nicht bzw. nur in Einzelfällen beobachtet, während diese im Placebo-Arm häufiger auftraten (RR [95 % KI]: 0,15 [0,02; 1,12], $p = 0,047$; RR [95 % KI]: 0,23 [0,06; 0,96], $p = 0,0351$).

Die Behandlung mit Olezarsen hatte keinen Einfluss auf UE, welche zu Therapieabbrüchen führten. Es traten keine Todesfälle in den Behandlungsarmen auf. UE von besonderem Interesse (adverse events of special interest, (AESI), wie eine klinisch relevante Reduktion der Thrombozytenzahl oder die Notwendigkeit der Einnahme von Medikamenten zu Behandlung einer Überempfindlichkeitsreaktionen, traten nicht auf. Andere UE von Interesse, wie beispielsweise Reaktionen an der Injektionsstelle, waren selten und nicht unterschiedlich zu Placebo.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass Olezarsen nicht nur eine sehr gute Verträglichkeit, sondern auch einen **beträchtlichen** Zusatznutzen gegenüber Placebo in Bezug auf die Reduktion schwerer und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, wie akuter Pankreatitis, aufweist.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der RCT Balance sind in Tabelle 4-1 dargestellt. Olezarsen zeigt im Vergleich zu Placebo eine konsistente und klinisch relevante Verbesserung der entscheidenden patientenrelevanten Endpunkte bei FCS:

- Reduktion der Nüchtern-TG-Werte: **Erheblich**
- Reduktion bestätigter akuter Pankreatitis-Ereignisse: **Beträchtlich**
- Reduktion der Krankenhausaufenthalte: **Beträchtlich**
- Verbesserung des PGIC: **Gering**
- Reduktion schwerer und schwerwiegender UE: **Beträchtlich**

Somit ergibt sich in der Gesamtschau der Evidenz für Olezarsen nach der Methodik des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) basierend auf den Ergebnissen der RCT Balance ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

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.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dokuments darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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 (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls in den relevanten Studien untersucht wurden).

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

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

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Bei Olezarsen handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 31]. Der medizinische Nutzen gilt mit der Zulassung durch die EU-Kommission als belegt.

In dem zugrundeliegenden Nutzendossier wird der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Olezarsen (Tryngolza®) im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patienten ergänzend zu einer Diät zur Behandlung des genetisch bestätigten FCS basierend auf der zulassungsbegründenden RCT Balance dargestellt [2]. Vor dem Hintergrund der Anlage III Nr. 35 ist die Verordnung von Olezarsen auf Patienten mit genetisch bestätigtem FCS und einem hohen Risiko für Pankreatitis beschränkt [3]. Patienten mit bestätigter FCS weisen aufgrund der Ätiologie der Erkrankung und den stark erhöhten TG-Werten im Blut per se ein hohes Risiko für Pankreatitis auf (siehe Modul 3A). Aktuell wird die Änderung der Anlage III Nr. 35 der AM-RL dahingehend überarbeitet, dass die Verordnung für Patienten mit genetisch bestätigtem FCS zulässig ist [4, 5]. Der G-BA begründet die Änderung der AM-RL damit, dass „[...] der Zusatz und einem hohen Risiko für Pankreatitis [...] entbehrlich [ist], da ein genetisch bestätigtes familiäres Chylomikronämie-Syndrom in der Regel mit einem hohen Risiko für Pankreatitis einhergeht“ [4]. Dies bestätigt, dass das Pankreatitis-Risiko bei FCS-Patienten krankheitsbedingt ist und damit definitionsgemäß bei allen FCS-Patienten vorliegt.

Patientenpopulation

FCS ist eine seltene, schwere, autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung des Lipidstoffwechsels, die meist durch eine stark beeinträchtigte LPL-Funktion gekennzeichnet ist und zu sHTG und Hyperchylomikronämie führt. Bei Patienten mit FCS liegt der TG-Wert etwa 10- bis 100-fach über dem Normalwert von $< 150 \text{ mg/dL}$ ($\cong 1,7 \text{ mmol/L}$) [16, 37]. Patienten mit FCS haben ein besonders hohes Risiko für das Auftreten akuter, wiederkehrender und potenziell lebensbedrohlicher Pankreatitiden [23, 26]. Im Vergleich zu Patienten mit moderat erhöhten oder normalen TG-Werten, ist das Pankreatitis-Risiko deutlich erhöht und steigt mit zunehmendem TG-Werten exponentiell an [18, 26, 38]. TG-Werte zwischen 500 mg/dL und 750 mg/dL sind bereits mit einem erhöhten Risiko für eine AP verbunden (siehe Abbildung 4-1). Bei Werten ab $> 880 \text{ mg/dL}$ spricht man von einem hohen Risiko, während TG-Werte $> 1.000 \text{ mg/dL}$ mit einem stark erhöhten Risiko für das Auftreten einer AP assoziiert sind (siehe Abbildung 4-1). Diese Werte stellen besonders kritische Schwellenwerte dar, ab denen das Risiko deutlich ausgeprägt ist [19, 21, 26].

Olezarsen wird gemäß Fachinformation bei erwachsenen Patienten ergänzend zu einer Diät zur Behandlung des genetisch bestätigten FCS angewendet [2].

Intervention

Die zu bewertende Intervention für die Darstellung und Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens umfasst eine zulassungskonforme Dosierung von monatlich 80 mg Olezarsen (Tryngolza®) gemäß der Fachinformation [2]. Davon abweichende Dosierungen sind nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung.

Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen von Arzneimitteln zur Behandlung seltener Leiden (Orphan Drug) durch die Zulassung als belegt [39]. Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und den medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden [39]. Gemäß dem 5. Kapitel § 12 der Verfo des G-BA ist für ein solches Arzneimittel lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen nachzuweisen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht [35].

Patientenrelevante Endpunkte (siehe Abschnitt 4.2.5.2)

Nach § 2 Absatz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [40]. Mittels geeigneter, patientenrelevanter Endpunkte, die im Rahmen methodisch hochwertiger RCTs betrachtet werden, werden der Nutzen und Zusatznutzen gegenüber der Kontrollgruppe in der relevanten Studie untersucht. Zur Darstellung des Zusatznutzens von Olezarsen soll auf patientenrelevante Zielgrößen in den folgenden Dimensionen Bezug genommen werden:

- Mortalität
- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Sicherheit

Studientyp

Dieses Nutzendossier basiert auf einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase 3 Zulassungsstudie (Balance), die konzipiert wurde, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Olezarsen bei Patienten mit genetisch bestätigtem FCS zu bewerten.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Bei Olezarsen handelt es sich um ein Orphan Drug gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 31]. Der medizinische Nutzen gilt mit der Zulassung durch die EU-Kommission als belegt. Die Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt anhand der pivotalen Zulassungsstudie Balance.

Um zu bestätigen, dass die Balance Studie die einzige bewertungsrelevante Studie darstellt, wurde eine systematische Recherche mit den nachfolgenden Einschlusskriterien durchgeführt.

Patientenpopulation

Die zu betrachtende Population entspricht der beschriebenen Patientenpopulation unter Abschnitt 4.2.1: Erwachsene Patienten mit genetisch bestätigtem FCS. Diese haben aufgrund ihrer stark erhöhten TG-Werte per se ein hohes Pankreatitis-Risiko (siehe Abbildung 4-1) [18, 26, 38]. Daher umfasst die zu bewertende Zielpopulation alle erwachsenen Patienten mit genetisch bestätigtem FCS.

Intervention

Im vorliegenden Anwendungsgebiet soll Olezarsen zur Behandlung erwachsener Patienten mit genetisch bestätigtem FCS zulassungskonform in einer Dosierung von 80 mg Olezarsen einmal monatlich subkutan injiziert werden.

Vergleichstherapie

Aufgrund des Orphan Drug-Status von Olezarsen sind laut § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V Nachweise gemäß § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und den medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT nicht notwendig [39] (siehe Abschnitt 4.2.1).

Endpunkte

Nach § 2 Absatz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [40]. Entsprechend werden gemäß der VerfO des G-BA die Endpunkte zur Bewertung des Zusatznutzens den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit zugeordnet [35]. Damit eine Studie in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wird, müssen Ergebnisse zu mindestens einem der patientenrelevanten Endpunkte aus diesen Domänen im Anwendungsgebiet berichtet werden.

Studientyp

Der Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens von Olezarsen erfolgt aufgrund des Orphan Drug-Status anhand der zulassungsbegründenden RCT Balance. Klinische Studien mit diesem Design werden der höchsten Evidenzstufe auf der Ebene von Einzelstudien zugeordnet (Grad 1b Evidenzklassifizierung, siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 der VerfO [35]). Studien mit niedrigeren Evidenzklassen (z. B. nicht randomisierte vergleichende Studien, nicht vergleichende Studien, Fallberichte) werden aus der vorliegenden Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Studiendauer

Gemäß den Anforderungen des G-BA bei chronischen Erkrankungen [41] werden nur Studien mit einer Studiendauer ≥ 24 Wochen berücksichtigt.

Publikationstyp

Es werden Vollpublikationen oder Berichte von Studien wie z. B. Studienregistereinträge, welche eine Einschätzung der Studienergebnisse erlauben und den Kriterien des CONSORT-Statements entsprechen, eingeschlossen. Ausgeschlossen werden Poster, Konferenz-Abstracts, Übersichtsartikel und andere Publikationen, auf deren Basis eine Bewertung der Studienergebnisse nicht möglich ist, sowie Registereinträge ohne Ergebnisse.

Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT-Studien mit Olezarsen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FCS

E/A-Nr.	Item	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit genetisch bestätigtem familiären Chylomikronämie-Syndrom (FCS) ^{a,b} , die eine Diät erhalten	Abweichende Population Tiermodelle
2	Intervention	Olezarsen ^c in der zugelassenen Dosierung von 80 mg, verabreicht als subkutane Injektion einmal monatlich ^d [2]	Abweichende Intervention
3	Vergleichstherapie	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
4	Endpunkte	Mind. ein patientenrelevanter Endpunkt der folgenden Kategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit und Sicherheit	Keine Erhebung patientenrelevanter Endpunkte
5	Studiendesign/-typ	Randomisiert kontrollierte Studien (RCT)	Abweichender Studientyp
6	Studiendauer	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen
7	Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt enthaltene relevante Primärdaten	Conference Abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse ^e
8	Sprache	Englisch oder Deutsch	Andere Sprache

^a Synonyme: Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS), Familial Hyperchylomicronemia, Familial Hypertriglyceridemia, Lipoprotein Lipase Deficiency (LPLD), Fredrickson Type I Hyperlipoproteinemia, Hyperlipoproteinemia Type I

^b Ein hohes Risiko für eine Pankreatitis wird definiert als Nüchtern-TG-Werte > 880 mg/dL. Patienten mit FCS haben per se ein hohes Pankreatitis-Risiko (Diagnosekriterium > 880 mg/dL, genetische Disposition).

^c Synonyme: Olezarsen, Tryngolza[®], AKCEA-APOCIII-LRX, IONIS-APOCIII-LRx, ISIS-678354, IONIS-678354

^d Eine vierwöchentliche Gabe gilt gemäß EMA als Synonym für eine monatlichen Gabe [42].

^e Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse zu Studien, die bereits in der bibliografischen Recherche identifiziert wurden, werden nicht ausgeschlossen.

Abkürzungen: CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials; E/A = Ein- und Ausschlusskriterien; FCS = familiäres Chylomikronämie-Syndrom; RCT = randomisierte kontrollierte Studie

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).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

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 Recherche

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

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

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

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich

eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) 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 gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel 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 Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen von Arzneimitteln zur Behandlung seltener Leiden durch die Zulassung als belegt [39]. Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und den medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht vorgelegt werden [39]. Entsprechend ist die Durchführung einer systematischen Literaturrecherche nicht verpflichtend. Um zu belegen, dass über die Zulassungsstudien hinaus keine weiteren bewertungsrelevanten Studien existieren, wurde dennoch eine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 23. September 2025 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ durchgeführt.

Für jede Suche wurde eine jeweils adaptierte Suchstrategie, optimiert an die Syntax der jeweiligen Datenbank sowie an die Suchoberfläche, verwendet. Die MEDLINE Datenbank wurde über die Suchoberfläche Public Medicine Datenbank (PubMed) und die EMBASE Datenbank wurde über die Suchoberfläche von ProQuest Dialog abgefragt. Die Recherche in den Cochrane-Datenbanken wurde über die Suchoberfläche der Cochrane Library (advanced search) durchgeführt.

In der Cochrane-Datenbank wurde keine Einschränkung für den Studientyp vorgenommen. Für die Suche in MEDLINE und EMBASE wurde der validierte Filter für RCT nach Wong et al. 2006 angewendet [43].

Die detaillierten Suchstrategien pro Datenbank sind in Anhang 4-A hinterlegt. Die Ergebnisse der bibliografischen Recherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (<https://euclinicaltrials.eu/>), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt werden.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die systematische Suche in Studienregistern nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 23. September 2025 entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern

- EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)
- clinicaltrials.gov

durchgeführt.

Die systematische Suche in CTIS wurde am 17. November 2025 durchgeführt.

Die detaillierte Suchstrategien pro Studienregister sind in Anhang 4-B dokumentiert, die Ergebnisse der Studienregistersuche sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

Für die über die systematischen Suchen in Literaturdatenbanken und Studienregistern identifizierten Einträge wurde eine Suche nach Ergebnisberichten im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) am 25. September 2025 durchgeführt. Die Suche im Clinical Data Suchportal der EMA und der AMIce Datenbank identifizierte keine relevanten Treffer.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der

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

Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Suche nach relevanten Studien auf der Webseite des G-BA wurde am 25. September 2025 mit Schlagworten zum Wirkstoff „Olezarsen“ („Tryngolza“, „AKCEA-APOCIII-LRX“, „IONIS-APOCIII-LRx“, „ISIS 678354“, „2097587-83-0“) oder dem Anwendungsgebiet „Familiäres Chylomikronämie-Syndrom“ / „FCS“ / „Hyperlipoproteinämie Typ I“ durchgeführt.

Mit Ausnahme des Verfahrens zu Volanesorsen zwischen 2019 und 2020 [44-46], wurden keine weiteren Nutzenbewertungsverfahren und somit auch keine zusätzlichen Studien in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet identifiziert.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Alle Schritte zur Selektion relevanter Publikationen und Studien wurden von zwei unabhängigen Prüfern anhand der Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 durchgeführt. Abweichende Bewertungen der beiden Reviewer wurden durch Diskussion geklärt, bei Bedarf wurde eine dritte Person hinzugezogen.

Alle Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche wurden ausgehend vom Titel und/oder Abstract gescreent und Dubletten bereinigt. Treffer, die bereits an dieser Stelle eine Verletzung eines oder mehrerer Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ausgeschlossen. Die verbleibenden Treffer wurden im Volltext anhand der Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Treffer, bei denen eine eindeutige Relevanzbeurteilung anhand der Titel/Abstracts im ersten Schritt nicht möglich war, wurden ebenfalls im Volltext begutachtet. Die ausgeschlossenen, im Volltext gesichteten Treffer inkl. der Ausschlussgründe sind in Anhang 4-C dargestellt. Treffer, deren Volltexte die Einschlusskriterien erfüllten, wurden dem Studienpool hinzugefügt.

Für die Suche in Studienregistern wurde jeder Registereintrag im Volltext gesichtet und gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien von zwei unabhängigen Reviewern beurteilt. Die ausgeschlossenen Treffer inkl. der Ausschlussgründe sind in Anhang 4-D dokumentiert. Treffer, deren Volltexte die Einschlusskriterien erfüllten, wurden dem Studienpool hinzugefügt.

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 beziehungsweise 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.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Beurteilung des Verzerrungspotentials wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Ergaben sich bei den Bewertungen der beiden Reviewer Unterschiede, so wurden diese Diskrepanzen durch Diskussion aufgelöst. Das Verzerrungspotential der Ergebnisse wurde für jede eingeschlossene Studie beurteilt und dabei wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte gemäß den Vorgaben von G-BA und IQWiG systematisch beurteilt. Als Datenbasis dienten die zur Verfügung stehenden Informationen aus den vollständigen Studienberichten und, sofern vorhanden, aus

Publikationen. Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien wurden tabellarisch zusammengefasst (siehe Anhang 4-F).

Für die Beurteilung eines Endpunktes wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend auf Studienebene anhand der oben im grauen Kasten aufgeführten Kriterien entweder als *hoch* oder *niedrig* eingestuft.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtete sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F. Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgte ausschließlich für RCTs.

Die Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien erfolgte separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Es wurden dazu die folgenden endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte systematisch extrahiert (siehe Anhang 4-F):

- Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:
 - Erzeugung der Randomisierungssequenz
 - Verdeckung der Gruppenzuteilung
 - zeitliche Parallelität der Gruppen
 - Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
 - ergebnisgesteuerte Berichterstattung
 - sonstige Aspekte
- Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene
 - Verblindung der Endpunkterheber
 - Umsetzung des ITT-Prinzips
 - ergebnisgesteuerte Berichterstattung
 - sonstige Aspekte

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)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ beziehungsweise STROBE-Statements⁴ 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.

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Design und die Methodik der in der Nutzenbewertung eingeschlossenen RCT wurde entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements vorgenommen. Es wurden die Items 2b bis 14 und das CONSORT-Flussdiagramm zur Darstellung verwendet (siehe Anhang 4-E). Die Items 2b–6 beschreiben das Ziel der Studie und deren Hypothesen, die Methodik inklusive Studiendesign, relevanten Änderungen des Protokolls, Studienpopulation, Intervention und die erhobenen Zielgrößen, die klar definiert sind. Die Bewertung der Aussagekraft der Studie erfolgte durch Beschreibung der Items 7–12. Hierbei wurde detailliert die Bestimmung der Fallzahl, die Randomisierungsmethode, die Verblindung und die Anwendung der statistischen Methoden zur Bewertung der Zielkriterien beschrieben. Darüber hinaus wurde in den Items 13 und 14 der Patientenfluss (inklusive des CONSORT Flow-Chart, siehe Abbildung 4-7), sowie die randomisierte und analysierte Patientenpopulation, die Gründe für einen Studienabbruch und den Zeitraum der Rekrutierung und Behandlung der Patienten zur Veranschaulichung detailliert beschrieben.

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

³ 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.

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung bilden die Daten der zulassungsbegründenden Phase 3 Studie Balance.

Pivotal Studie

Für die Nutzenbewertung wird die Phase 3 Zulassungsstudie (ISIS 678354-CS3; Balance) herangezogen. Die Balance Studie ist eine multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie zur Bewertung von Olezarsen zur Behandlung von FCS-Patienten. Den Patienten wurde je nach zugeteilter Behandlungsgruppe über einen Zeitraum von 53 Wochen alle vier Wochen entweder 50 mg Olezarsen, 80 mg Olezarsen oder Placebo subkutan injiziert [32].

Analysepopulationen

Folgende Analysepopulationen wurden für die Zulassungsstudie analysiert [32]:

Full Analysis Set (FAS)- / Intention-to-treat (ITT)-Population:

Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und jegliche Menge der Studienmedikation (Olezarsen oder Placebo) erhielten [32, 34]. Die FAS-Population entspricht der ITT-Population [32, 34], wie sie in der ICH-Leitlinie E9 beschrieben wird. Diese Population wurde für die primäre Analyse der Wirksamkeit verwendet.

Per Protocol Set:

Das Per Protocol Set umfasst eine Subgruppe der FAS-Population, die innerhalb der ersten 6 Monate (172 Tage) des Behandlungszeitraums mindestens 5 monatliche Dosen Olezarsen oder Placebo erhielt und bei der keine signifikanten Verstöße gegen das Protokoll vorlagen, die die Interpretation der Wirksamkeit beeinträchtigen könnten [32, 34]. Signifikante Verstöße sollten vor der Entblindung für die statistische Analyse festgestellt werden. Diese Population wurde für unterstützende Rückschlüsse auf die Wirksamkeit herangezogen, wird aber gemäß den Kriterien des G-BA und IQWiG nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Safety Set:

Das Safety Set besteht aus allen Patienten, die randomisiert einem Behandlungsarm zugewiesen wurden und eine beliebige Menge von Olezarsen oder Placebo erhielten [32, 34]. Diese Population wurde für alle Sicherheitsanalysen herangezogen [32]. Die Safety-Population ist identisch zur ITT-Population.

Patientencharakteristika

Insgesamt 66 Patienten mit FCS wurden in die Studie aufgenommen [32]. Alle eingeschlossenen Patienten mussten eine Mutation in *LPL* oder Genen, die die LPL-Funktion oder den TG-Metabolismus der Leber beeinflussen, aufweisen [32]. Zudem musste der Nüchtern-TG-Wert beim Screening ≥ 880 mg/dL sein [32]. Die Patienten sollten eine Vorgeschichte mit Pankreatitis in der Anamnese aufweisen [32]. Patienten ohne dokumentierte Pankreatitis in der Anamnese innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening waren ebenfalls teilnahmeberechtigt, ihre Aufnahme war jedoch auf 35 % der Gesamtpatienten begrenzt [32]. Die Patienten mussten bereit sein, während der Studie eine Diät mit ≤ 20 g Fett pro Tag einzuhalten [32]. Die Einnahme von Lipidsenkern war erlaubt [32, 33].

Eine Auflistung der demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung erhoben wurden, inkl. der dazugehörigen deskriptiven Statistikmaße werden in Tabelle 4-3 dargestellt.

Tabelle 4-3: Auflistung der in der RCT Balance erhobenen demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika zum Zeitpunkt der Randomisierung

Patientencharakteristika	Deskriptive Statistik
Demographische Charakteristika	
Alter (Jahre)	Mittelwert (SD, SEM) Median (P25, P75) Minimum und Maximum Altersgruppen n (%) < 65 Jahre ≥ 65 Jahre
Geschlecht	n (%) Männlich weiblich
Ethnische Herkunft	n (%) Hispanisch/ Latino Nicht Hispanisch/ Latino
Rasse	n (%) Kaukasisch Asiatisch Hawaiianer oder andere Bewohner der Pazifikinseln Andere
Region	n (%) Nordamerika, inklusive der USA Europa, inklusive des UK
Land	n (%) Kanada Frankreich Italien Niederlande Norwegen Portugal Slowakei Spanien Schweden USA UK
Gewicht (in kg)	Mittelwert (SD, SEM) Median (P25; P75) Minimum und Maximum
BMI (in kg/m ²)	Mittelwert (SD, SEM) Median (P25; P75) Minimum und Maximum

Patientencharakteristika	Deskriptive Statistik
Krankheitsspezifischen Charakteristika	
Nüchtern-TG-Wert (in mg/dL)	Mittelwert (SD, SEM) Median (P25; P75) Minimum und Maximum Kategorien n (%) ≤ 880 mg/dL ≥ 880 mg/dL ≤ 1.000 mg/dL ≥ 1.000 mg/dL ≤ 2000 mg/dL ≥ 2.000 mg/dL
Nüchtern-ApoC3-Wert (in mg/dL)	Mittelwert (SD, SEM) Median (P25; P75) Minimum und Maximum
Nüchtern Chylomikronen-TG-Wert (in mg/dL)	Mittelwert (SD, SEM) Median (P25; P75) Minimum und Maximum
Diabetiker Status	n (%) Kein Diabetes Status Typ I/ Typ II
Genetisch bestätigte FCS-Diagnose	n (%)
Bestimmung der vorliegenden LoF-Variante	n (%) Gen <i>LPL</i> : homozygot/hemizygot/compound-heterozygot/doppelt heterozygot Gen <i>APOA5</i> : homozygot/doppelt heterozygot Gen <i>GPIHBP1</i> : homozygot Gen <i>LMF1</i> : homozygot/ compound-heterozygot Gen <i>APOC2</i> : homozygot
Vorgeschichte mit Pankreatitis innerhalb der letzten 10 Jahre vor der Screening Phase	n (%) Ja Nein
Frühere Behandlung mit Volanesorsen	n (%) Ja Nein
Abkürzungen: APOA5 = Apolipoprotein A5; APOC2 = Apolipoprotein C2, ApoC3 = Apolipoprotein C3; BMI = Body Mass Index; FCS = familiäres Chylomikronämie-Syndrom; GPIHBP1 = Glycosylphosphatidylinositol-verankertes High-Density-Lipoprotein-bindendes Protein 1; LMF1 = Lipase Maturation Faktor 1; LoF = Funktionsverlustmutation (<i>loss of function</i>); LPL = Lipoproteinlipase; P52 = unteres Quartil; P75 = oberes Quartil; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SD = Standardabweichung; SEM = Standardfehler des Mittelwerts; TG = Triglycerid; UK = Vereinigtes Königreich; USA = Vereinigte Staaten von Amerika Quelle: CSR [32], Zusatzanalysen 2025 [47]	

Patientenrelevanz der Endpunkte

Zur Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Verträglichkeit und Sicherheit dargestellt. Nach § 2 Absatz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [40]. Dabei soll sich der Nutzen einer Maßnahme auf den Patienten beziehen und die patientenrelevanten Endpunkte beeinflussen. Hierbei wird in diesem Zusammenhang patientenrelevant verstanden als „wie [sich] ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt“ [36]. In der Balance Studie wurden folgende patientenrelevante Endpunkte erhoben (Tabelle 4-4), deren Patientenrelevanz und Validität nachfolgend beschrieben wird.

Tabelle 4-4: Auflistung der in der RCT Balance erhobenen Endpunkte

Nutzendimension	Endpunkte
Mortalität ^a	Todesfälle werden im Rahmen der Sicherheit erhoben.
Morbidität	Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes im Vergleich zur Baseline
	Bestätigte AP-Ereignisse: - Ereignisrate der bestätigten AP - Inzidenz der bestätigten AP - Zeit bis zur ersten bestätigten AP
	Krankenhausaufenthalte: - Ereignisrate und Inzidenz der - Hospitalisierungen aus jeglichen Gründen - AP-assoziierte Hospitalisierungen - Besuche der Notaufnahme aus jeglichen Gründen - Jährliche Rate der - stationärer Tage - AP-assoziiierter stationärer Tage
	PGIC/PGIS
	FCS-bezogene Symptome
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	FCS-Impacts Skala
	PROPR
Sicherheit	Gesamtraten der UE ^b
	Jegliche UE
	Jegliche UE aufgetrennt nach maximalem Schweregrad
	Jegliche SUE
	UE von speziellem Interesse (AESI)
	Andere UE von Interesse

	UE nach SOC und PT für UE, die • bei $\geq 10\%$ (jegliche UE) in mind. einem Studienarm auftraten • bei $\geq 5\%$ (schwere UE, SUE) in mind. einem Studienarm auftraten
^a Kein präspezifizierter Endpunkt ^b Alle UE wurden als TEAE erfasst und nach MedDRA v. 26.0 kodiert. TEAE. Ein TEAE wurde definiert als jedes unerwünschte Ereignis, das bei oder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments auftrat oder sich verschlimmerte. Abkürzungen: AESI = adverse event of special interest; AP = Akute Pankreatitis; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PGIC = Patient Global Impression of Change Scale; PGIS = Patient Global Impression of Severity Scale; PROMIS = Patient Reported Outcomes Measurement Information System; PROPr = PROMIS Preference Scoring System; PT = Preferred term; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE = treatment-emergent adverse event; TG = Triglycerid; UE = unerwünschtes Ereignis Quelle: CSR [32]; Zusatzanalysen 2025 [47]	

Mortalität

Patientenrelevanz

Die Mortalität wird nach Kapitel 5 § 3 Abs. 1 VerfO des G-BA als unmittelbar patientenrelevant eingestuft und stellt in klinischen Studien einen sehr bedeutsamen Endpunkt dar [35]. Während ein erhöhter Nüchtern-TG-Wert nachweislich mit einem höheren Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und einer insgesamt höheren Mortalität verbunden sind, bleibt der Zusammenhang zwischen einem erhöhten TG-Wert und dem Mortalitätsrisiko unklar [48]. In der Balance Studie wurde das Gesamtüberleben daher weder als primärer noch als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt erhoben. Die Anzahl der Todesfälle im Studienzeitraum wurde im Rahmen der Sicherheit erhoben.

Operationalisierung

Die Mortalität wurde im Rahmen der UE erhoben. Ein UE wurde als Treatment-emergent adverse event (TEAE) erfasst, also als UE, welches bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation aufgetreten ist [32, 33]. In der Studie trat in keinem der bewertungsrelevanten Arme ein UE mit Todesfolge auf, sodass auf eine detaillierte Darstellung des Endpunktes *Mortalität* verzichtet wird. Ein UE mit Todesfolge in einem Behandlungsarm mit nicht-zugelassener Dosierung war nicht behandlungsassoziiert [32].

Validierung

Die Erfassung von Todesfällen im Rahmen der UEs entspricht internationalen Standards und der Good Clinical Practice (GCP)-Verordnung. Unerwünschte Ereignisse, welche Todesfälle miteinschlossen, wurden in der Studie nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 26.0 ausgewertet und unterliegen keiner subjektiven Interpretation [32-34]. Damit ist die Erhebung als valide einzustufen.

Morbidität: Prozentuale Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes

Patientenrelevanz

Ein stark erhöhter Plasma-TG-Wert ist ein wichtiges diagnostisches Merkmal für FCS und Teil des klinischen Erscheinungsbildes der Krankheit [7, 16]. Ein Nüchtern-TG-Wert von ≥ 880 mg/dL gilt als allgemein anerkannter Wert, der FCS-Patienten charakterisiert [7, 16, 20, 49-51]. Mit den für FCS-Patienten typischen erhöhten TG-Werten geht auch ein erhöhtes Risiko für das Auftreten AP einher, eine der schwerwiegendsten Manifestationen der Krankheit (siehe Abbildung 4-1). Bereits TG-Werte zwischen 500 mg/dL und 750 mg/dL sind mit einem erhöhten Risiko für eine AP verbunden. Bei Werten ab > 880 mg/dL spricht man von einem hohen Risiko, während TG-Werte > 1.000 mg/dL mit einem stark erhöhten Risiko für das Auftreten einer AP assoziiert sind. Diese Werte stellen besonders kritische Schwellenwerte dar, ab denen das Risiko für das Auftreten einer AP deutlich ausgeprägt ist [19, 21, 26]. **Bei Patienten mit FCS liegt aufgrund der dauerhaft erhöhten TG-Werte definitionsgemäß ein chronisch hohes Risiko für Pankreatitis vor** [17]. Dies unterstreicht die zentrale Bedeutung der Senkung des TG-Wertes in der therapeutischen Behandlung von Patienten mit FCS.

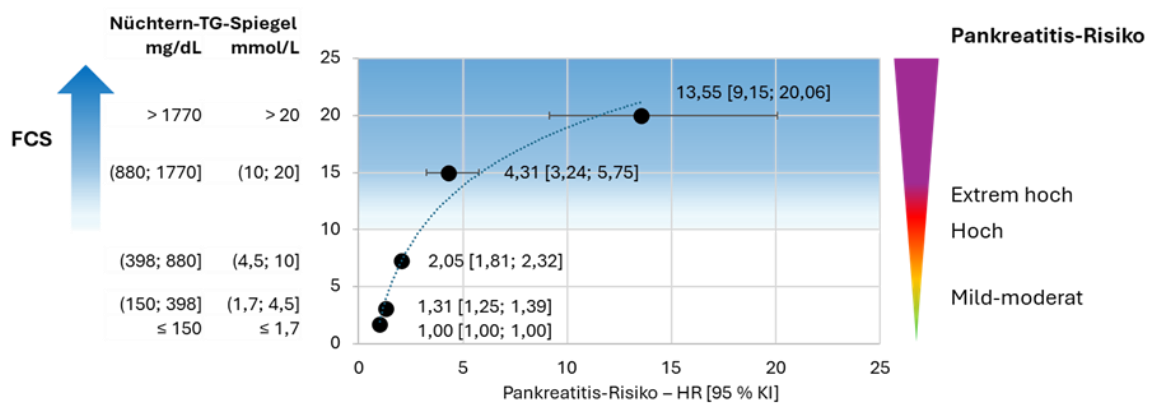


Abbildung 4-1: Pankreatitis-Risiko in Abhängigkeit von der Höhe der TG-Werte

Zur Darstellung der Daten wurden die Mittelwerte der angegebenen Spannen als Wert der y-Achse verwendet. Es werden die Ergebnisse der Analyse mit Multivariablen-Adjustierung dargestellt.

Abkürzungen: FCS = familiäres Chylomikronämie-Syndrom; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; TG = Triglycerid

Quelle: Eigene Darstellung gemäß den Daten von Patel et al., 2022 [19], ergänzt um die Pankreatitis-Risikoeinschätzung gemäß Modul 3A und dem FCS-Diagnosekriterium > 880 mg/dL ($\cong 10$ mmol/L) gemäß Moulin et al., 2018 [16]

Eine Reduktion des TG-Wertes trägt wesentlich dazu bei, das Auftreten akuter, potenziell lebensbedrohlicher Pankreatitiden zu verhindern und stellt somit ein unmittelbares Therapieziel und Maß der Wirksamkeit von Olezarsen dar [21]. Die Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes wird in diesem Nutzendossier daher ergänzend als Proof-of-Concept dargestellt.

Operationalisierung

In der Balance Studie wurden Patienten mit einem Nüchtern-TG-Wert von ≥ 880 mg/dL ($\cong 10$ mmol/L) aufgenommen. Den Patienten wurde während der Run-in Phase, während der

Qualifikations-Phase, zu Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen während der Studie Blutproben entnommen (siehe Tabelle 4-18) [33].

Die Bestimmung der TG-Werte im Blut in der Balance Studie fand im Rahmen der Laboruntersuchungen statt [33]. Blutchemie- und Lipidproben wurden nach einer Nüchternheit von mindestens 10 Stunden und vorzugsweise nicht mehr als 12 Stunden entnommen [33]. Den Patienten war es erlaubt, während ihrer Nüchternheit ausreichend Wasser zu trinken, um eine Dehydration zu vermeiden [33]. Alle Laborproben (Blutchemie und Lipidmessungen) wurden von einem Zentrallabor analysiert und die Ergebnisse innerhalb von zwei Tagen nach der Probenentnahme an das Studienpersonal zur Begutachtung gesendet [33]. Alle Ergebnisse der Laborproben wurden von den Mitarbeitern des Studienzentrums schnellstmöglich (idealerweise innerhalb einer Woche) in das elektronische Fallberichtsformular (eCRF) eingegeben [33].

Statistische Analysen:

Die prozentuale Veränderung der Nüchtern-TG-Werte zu Monat 6 im Vergleich zu Baseline war der primäre Endpunkt der Balance Studie [32-34]. Die Analyse zu Monat 12 war ein sekundärer Endpunkt der Balance Studie [32].

Die primäre Analyse zur prozentualen Veränderung der Nüchtern-TG-Werte im Vergleich zur Baseline zum jeweiligen Analysezeitpunkt (Monat 6 bzw. Monat 12) war im SAP präspezifiziert und basiert auf der FAS-Population [32, 34]. Die Analyse wurde mittels eines Analysis of Covariance (ANCOVA)-Modells durchgeführt [32, 34]. Das Modell berücksichtigte die Behandlung und die beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein) als feste Effekte, sowie die den natürlichen Logarithmus der TG-Werte zu Baseline als Kovariate [32, 34]. Dargestellt wurden die Least Square Means (LSM), sowie die LSM-Differenz [32]. Um einer möglichen Heterogenität der Varianz Rechnung zu tragen, wurden die 95 % KI und p-Werte unter Verwendung des robusten Varianzschätzers nach der Methode von Bell und McCaffrey berechnet [32, 34]. Zusätzlich wurde post hoc die SMD (Hedges'g) mit entsprechenden 95 % KI berechnet, um eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu ermöglichen [47]. Zusätzlich zum ANCOVA-Modell wurden deskriptive Verlaufsdaten dargestellt [32]. Die Baseline war definiert als der Mittelwert der Messung vor der Verabreichung des Studienmedikaments an Tag 1 und der letzten nicht fehlenden Messung, die dem Tag 1 am nächsten liegt (letzte Messungen aus dem Qualifizierungszeitraum und dem Screening-Zeitraum), vor der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments [32, 34].

Der primäre Analysezeitpunkt Monat 6 war definiert als Mittelwert der Wochen 23, 25 und 27 [32]. Der Analysezeitpunkt Monat 12 war definiert als Mittelwert der Wochen 51 und 53 [32]. Falls fehlenden Messungen, wurden jeweils die nicht-fehlenden Werte verwendet [32].

Imputation fehlender Daten:

Fehlende Daten nach dem Tag der letzten Dosis für Patienten im Olezarsen-Arm wurden unter Verwendung des Washout-MI (Jump-to-Reference [J2R])-Ansatzes imputiert [32, 34].

Fehlende Daten vor der letzten Dosis oder für Patienten in der Placebo-Gruppe wurden unter der Missing-At-Random (MAR)-Annahme imputiert [32].

Validierung

Ionis Pharmaceuticals, Inc. und Medpace waren für das Format der elektronischen Labordatenübertragung und den Übertragungszeitplan verantwortlich. Die Ergebnisse der zentralen Labordaten wurden nicht im Electronic Data Collection (EDC)-System gespeichert [34]. Medpace und Ionis waren für die Überprüfung der klinischen Labordaten verantwortlich. Dieser Prozess umfasste die Überprüfung der Patienten- und Besuchsidentifikatoren in den zentralen Labordatenergebnissen mit den im EDC-System erfassten Identifikatoren der zentralen Labordaten [34]. Die Studienzentren hatten Zugang zu den Daten über Laborberichte, die direkt vom Labor gesendet wurden, oder über das Webportal des Labors (in diesem Fall hatten die Prüfarzte nur Zugang zu den Daten ihres jeweiligen Studienzentrums). Der Sponsor, der Prüfarzt und die Patienten blieben für die Ergebnisse der Lipidmessungen, die die Verblindung der Behandlungszuteilung gefährden können, die klinische Praxis des Prüfarztes verändern oder Teil der Studienendpunkte waren, verblindet [34]. Dadurch wurde eine Verzerrung der Studiendurchführung vermieden [34]. Die Erhebung der Lipidmessungen ist somit als valide zu erachten.

Morbidität: Bestätigte AP-Ereignisse

Patientenrelevanz

AP gehören mit zu der einschneidendsten Manifestation von FCS und stellen eine erhebliche klinische Belastung für FCS-Patienten dar [23, 52, 53]. Die Patienten verwenden Beschreibungen wie „schrecklich“, „furchtbar“, „unerträglich“ und „Qual“, um diese Ereignisse zu beschreiben [52]. In Übereinstimmung mit dem schweren Krankheitsbild erfordert eine AP häufig eine Hospitalisierung [23]. In der globalen IN-FOCUS-Umfrage zur Belastung von FCS (n = 166) gab etwa die Hälfte der Patienten, die eine AP erlebten, an, für jedes Ereignis das Krankenhaus aufsuchen zu müssen [23]. AP sind durch starke und anhaltende Bauchschmerzen gekennzeichnet, die typischerweise in der epigastrischen Region auftreten und häufig bis in den Rücken ausstrahlen [52, 54]. Oftmals treten weitere gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Fieber auf [52, 54]. Da AP nicht nur unmittelbare Beschwerden verursachen, sondern auch mit einer erhöhten Mortalität und Langzeitkomplikationen verbunden sein können [22, 23, 26], wird die Rate unabhängig bestätigter AP-Ereignisse als patientenrelevanter Endpunkt dargestellt. Eine Reduktion dieser Ereignisse stellt eine unmittelbare Verbesserung des Gesundheitszustands dar, die gemäß dem 5. Kapitel § 3 der VerfO des G-BA einen therapeutisch bedeutsamen Effekt repräsentiert [35].

Operationalisierung

Alle während der Studie auftretenden unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die mit einer AP übereinstimmten, wurden von einem verblindeten, unabhängigen Ausschuss gemäß der Atlanta-Klassifikation für AP und den Vorgaben der Charta des Acute Pancreatitis Adjudication Committees (PAC) beurteilt [33, 34]. Die

Ereignisse wurden anhand verschiedener Kriterien in eine der folgenden Kategorien eingestuft [34]:

- dokumentierte AP
- wahrscheinliche AP
- mögliche AP
- nicht bestätigbar
- keine AP

Für die Zwecke der Datenanalyse galten Ereignisse, die dokumentiert, wahrscheinlich oder möglich sind, als bestätigte AP [34]. Für jedes Ereignis wurde eine Liste erstellt, in der die Klassifizierungsergebnisse der einzelnen Bewerter und des endgültigen Bewertungsausschusses aufgeführt sind [34]. Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten und die Anzahl der Ereignisse innerhalb jeder Klassifikation, jeweils für jeden Bewerter und für den endgültigen Bewertungsausschuss, wurden zusammengefasst [34]. Darüber hinaus wurden die Anzahl und der Prozentsatz der Fälle angegeben, in denen die individuelle Einstufung des Ereignisses durch den Bewerter nicht übereinstimmt [34]. Darüber hinaus wurden Daten zu AP oder Verdacht auf AP in den letzten 5 Jahren vor der Aufnahme in die Studie durch Einsehen der Krankenakte jedes Patienten gesammelt und diese Ereignisse ebenfalls bestätigt [34].

Es wurden alle bestätigten AP-Ereignisse, die zwischen Woche 1 (erste Dosis der Studienmedikation) und Woche 53 auftraten, ausgewertet. Alle Analysen basieren auf der FAS-Population [32, 34].

Ereignisrate der bestätigten AP:

Die Analyse der bestätigten AP-Ereignisse war ein sekundärer Endpunkt der Balance Studie [32, 34].

Die primäre Analyse des Endpunktes war laut SAP präspezifiziert als die Rate der bestätigten AP-Ereignisse von Woche 1 bis Woche 53 der gepoolten Olezarsen (50 mg + 80 mg) Arme vs. Placebo [32, 34]. Post hoc wurde die Analyse für die einzelnen Olezarsen Arme vs. Placebo wiederholt, um eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu ermöglichen [47]. Es wird nur der Vergleich des zulassungskonformen Olezarsen 80 mg Arms vs. Placebo dargestellt.

Zur Berechnung der Rate der bestätigten AP-Ereignisse wurde ein Negativ-Binomial-Modell mit der Behandlungsgruppe und der Vorbehandlung mit Volanesorsen (ja / nein) als Faktoren und der Anzahl an bestätigten AP-Ereignisse während der letzten 5 Jahre vor Studienbeginn (entsprechend 1.826 Tage vor erster Dosis) als Kovariate verwendet [32, 34]. Der Logarithmus der Zeit in Jahren, die jeder Patient von Woche 1 bis Woche 53 beobachtet wurde, wurde als Offset-Variable verwendet [32, 34]. Anhand der Modelle wurden die kleinste quadratische

mittlere Rate und der Standardfehler für jede Behandlungsgruppe sowie das MRR im Vergleich zum Placebo-Arm und die entsprechenden 95 % KI geschätzt [34]. Der p-Wert des Wald-basierten chi Quadrat Tests wurde ebenfalls angegeben [34].

Inzidenz der bestätigten AP:

Die Anzahl an Patienten mit ≥ 1 bestätigtem AP-Ereignis wurde dokumentiert [32]. Post hoc wurde das relative Risiko (RR) inkl. 95 % KI und p-Wert (Cochran-Mantel-Haenszel-Test, CMH) berechnet, um eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu ermöglichen [47]. Die Analyse war stratifiziert für die beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein) [47].

Zeit bis zur ersten bestätigten AP:

Die Zeit bis zur ersten bestätigten AP wurde im CSR ad hoc berechnet [32]. Post hoc wurde zusätzlich die Zeit bis zum ersten bestätigten AP-Ereignis mittels der Kaplan-Meier-Methode berechnet [47]. Da die mediane Zeit bis zum ersten bestätigten AP-Ereignis nicht erreicht wurde, wurde zudem die Restricted Mean Survival Time (RMST) bis zum ersten bestätigten AP-Ereignis berechnet [47]. RMST ist die Fläche unter der Kaplan-Meier-Überlebenskurve bis zum gemeinsamen Trunkationszeitpunkt τ (hier $\tau = 379$ Tage, definiert als kleinster maximaler Beobachtungszeitpunkt über alle Behandlungsarme). Die 95 % KI wurden aus der geschätzten Standardabweichung der RMST (auf Basis der Kaplan-Meier-Varianz) mittels Normalapproximation gebildet. Zum Vergleich der Zeit bis zur ersten bestätigten AP der einzelnen Olezarsen Behandlungsarme vs. Placebo wurde ein stratifiziertes Cox-Modell mit den beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein) verwendet [47]. In das stratifizierte Cox-Modell wurde die Behandlung als fester Effekt einbezogen [47]. Angegeben wird das Hazard Ratio (HR) inkl. 95 % KI und der p-Wert (Mantel-Cox Log Rank-Test) [47].

Definition des Auswertungszeitpunktes:

Woche 53 ist definiert als Tag 379 (± 14) oder als der letzte Kontakt mit den Patienten innerhalb der Studie, je nachdem, was früher eintritt [34]. Bei Patienten mit interkurrenten Ereignissen vor Woche 53 wurde die Treatment Policy Strategy umgesetzt, und die Pankreatitis Ereignisse, die nach den interkurrenten Ereignissen aufgetreten sind, wurden weiterhin erfasst [34]. Alle bestätigten AP-Ereignisse, auch die nach den interkurrenten Ereignissen, wurden in die Analyse einbezogen [34]. Bei Patienten, die die Behandlung vorzeitig abgebrochen haben und vor Woche 53 aus der Nachbeobachtung ausgeschieden sind, wurde die Pankreatitis Ereignisrate im Analysemodell um die Dauer der Beobachtungszeit adjustiert.

Validierung

Alle während der Studie auftretenden UEs, die mit einer AP übereinstimmten, wurden von einem verblindeten, unabhängigen Komitee gemäß der Atlanta-Klassifizierung für AP [55] und wie PAC beschrieben beurteilt. Unstimmigkeiten bei der Bestätigung AP zwischen verschiedenen Gutachtern wurde für allgemeine Ereignisse, für retrospektive Ereignisse

(Ereignisse, die als Teil der Krankengeschichte berichtet wurden) und für prospektive Ereignisse (Ereignisse, die während der Studie auftraten) bewertet [32-34]. Die Beilegung von Unstimmigkeiten zwischen den Gutachtern erfolgte nach dem im PAC beschriebenen Verfahren, bei dem ein Treffen zwischen den jeweiligen Gutachtern angesetzt wurde. Erzielten die Gutachter in dieser Sitzung keinen Konsens, traf der Vorsitzende des PAC die endgültige Entscheidung. Die Erhebung der bestätigten AP-Ereignisse ist somit als valide zu betrachten [32-34].

Morbidität: Krankenhausaufenthalte

Patientenrelevanz

Patienten mit FCS müssen, bedingt durch die häufig auftretenden starken abdominalen Schmerzen, sowie dem hohen Risiko für das Auftreten einer AP, häufig das Krankenhaus aufsuchen. Daher wird eine Verminderung von Hospitalisierungen und stationären Tagen als patientenrelevant erachtet. Aufenthalte im Krankenhaus gelten per se als bewertungsrelevant, da die Verminderung in der Häufigkeit dieser Aufenthalte entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV eine Verbesserung des Gesundheitszustandes abbildet und somit einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt [56, 57]. Die Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und Hospitalisierungen wurden bereits in vorherigen Nutzenbewertungen vom G-BA berücksichtigt sowie vom G-BA und IQWiG als bewertungsrelevant angesehen [57-59].

Operationalisierung

Die Analyse der Ereignisraten war ein explorativer Endpunkt der Balance Studie [32, 34]. Alle während der Studie auftretenden Hospitalisierungen, Besuche der Notaufnahme sowie die Anzahl der stationären Tage wurden erfasst [33, 34]. Es wurden alle Ereignisse, die zwischen Woche 1 (erste Dosis der Studienmedikation) und Woche 53 auftraten, ausgewertet. Eine Hospitalisierung wurde definiert als eine Einweisung von mehr als 24 Stunden in eine medizinische Einrichtung und gilt nicht immer als UE [33].

Ereignisrate:

Es wurde jeweils eine Rate der Hospitalisierung (jegliche Gründe) und eine Rate der Besuche der Notaufnahme berechnet [32, 34]. Post hoc wurde zudem die Rate der AP-assoziierten Hospitalisierungen analog zu den Hospitalisierungen (jegliche Gründe) berechnet [47]. Die Ereignisrate wurde berechnet, indem die Anzahl der Ereignisse (Hospitalisierung oder Besuch der Notaufnahme) mit 365,25 Tagen multipliziert und durch die Anzahl an Tagen während der Behandlungsphase des jeweiligen Patienten geteilt wird [34]. Laut SAP konnte ein Vergleich der Raten zwischen Behandlungsarmen mittels eines Negativ-Binomial-Modells durchgeführt werden, wenn dies von den vorhandenen Daten unterstützt wird [32, 34]. Zur Berechnung der Ereignisrate wurde ein Negativ-Binomial-Modell mit der Behandlungsgruppe und den beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein) als Faktoren verwendet [32, 34]. Der Logarithmus der Zeit in Jahren, die jeder Patient beobachtet wurde, wurde als Offset-Variable verwendet [32, 34]. Anhand der Modelle wurden die kleinste quadratische mittlere Rate und der Standardfehler für jede Behandlungsgruppe sowie das MRR

im Vergleich zum Placebo-Arm und die entsprechenden 95 % KI geschätzt [32]. Der p-Wert des Wald basierten chi Quadrat Tests wurde ebenfalls angegeben [32].

Inzidenz der Ereignisse:

Die Anzahl an Patienten mit ≥ 1 Hospitalisierung (jegliche Gründe) und mit ≥ 1 Besuch in der Notaufnahme wurde dokumentiert [32, 34]. Post hoc wurde analog dazu die Anzahl an Patienten mit ≥ 1 AP-assoziiierter Hospitalisierung angegeben [47]. Weiterhin wurde post hoc das RR inkl. 95 % KI und p-Wert (CMH) berechnet, um eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu ermöglichen [47]. Die Analyse war stratifiziert für die beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein) [47].

Jährliche Rate der stationären Tage:

Die jährliche Rate der stationären Tage wird berechnet, indem die Anzahl der stationären Tage mit 365,25 Tagen multipliziert und durch die Anzahl an Tagen während der Behandlungsphase des jeweiligen Patienten geteilt wird [34].

Die jährliche Rate der stationären Tage der Olezarsen-Arme und des Placebo-Arms wurden mithilfe eines ANCOVA-Modells verglichen [32, 34]. Das Modell berücksichtigte die Behandlung und die beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein) als feste Effekte [32, 34]. Dargestellt wurden die LSM, sowie die LSM-Differenz, jeweils inkl. 95 % KI [32]. Zusätzlich wurde post hoc die SMD (Hedges' g) mit entsprechenden 95 % KI berechnet, um eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu ermöglichen [47].

Definition des Auswertungszeitpunktes:

Woche 53 ist definiert als Tag 379 (± 14) oder als der letzte Kontakt mit den Patienten innerhalb der Studie, je nachdem, was früher eintritt [34].

Validierung

Der Endpunkt ist objektiv messbar und wird als valide erachtet.

Morbidität: Allgemeine Einschätzungen des Schweregrads und der Veränderung des Krankheitsbildes durch den Patienten (PGIC, PGIS)

Patientenrelevanz

Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes ist gemäß dem 5. Kapitel § 3 der Verfo des G-BA ein relevanter Aspekt zur Beurteilung des patientenrelevanten Effekts [35]. Die patientenberichtete Einschätzung des Schweregrads und der Veränderung des Krankheitsbildes bildet den Gesundheitszustand des Patienten ab und ist daher als patientenrelevant in der Dimension *Morbidität* zu bewerten.

Operationalisierung

Einschätzungen des Schweregrads und der Veränderung des Krankheitsbildes wurden mit der Patient Global Impression of Severity Scale (PGIS) und der Patient Global Impression of Change Scale (PGIC) dokumentiert [32, 33].

Die PGIS-Skala fragt die allgemeine Schwere der FCS-Symptome ab (skaliert in: keine = 0, leicht = 1, mäßig = 2, schwer = 3 und sehr schwer = 4) [33].

Die PGIS-Skala wurde folgendermaßen kategorisiert [32, 34]:

- verbessert (definiert als Veränderung im Vergleich zu Baseline < 0)
- nicht verbessert (definiert als Veränderung im Vergleich zu Baseline ≥ 0)

Die PGIC-Skala fragt die Veränderung des FCS seit Behandlungsbeginn ab (skaliert in: viel besser = 1, etwas besser = 2, keine Veränderung = 3, etwas schlechter = 4 und viel schlechter = 5) [33].

Die PGIC-Skala wurde folgendermaßen kategorisiert [32, 34]

- Verbesserung (definiert als Score $< 2,5$)
 - viel verbessert (definiert als Score $< 1,5$)
 - leicht verbessert (definiert als Score von 1,5 bis $< 2,5$)
- keine Verbesserung (definiert als Score $\geq 2,5$)
 - keine Veränderung (definiert als Score von 2,5 bis $< 3,5$)
 - leicht verschlechtert (definiert als Score von 3,5 bis $< 4,5$)
 - viel verschlechtert (definiert als Score $\geq 4,5$)

Die PGIS-Skala wurde zu regelmäßigen Zeitpunkten während der Studie erhoben (siehe Tabelle 4-29) [33]. Die PGIC-Skala wurde zu Monat 6 (Woche 23, 25, 27) und zu Monat 12 (Woche 51, Woche 53) erhoben [33]. Eine Erhebung der PGIC-Skala zur Baseline ist nicht möglich, da sie die Veränderung im Vergleich zu Baseline, nicht jedoch den Zustand zu Baseline beschreibt.

Statistische Analyse:

Die Analysen der PGIC- und PGIS-Skalen waren explorative Endpunkte in der Balance Studie [32, 34]. Alle Analysen basieren auf der FAS-Population [32, 34].

Die Antworten der Patienten werden auf eine Skala von 0–4 für die PGIS-Skala und 1–5 für die PGIC-Skala (siehe oben) transformiert, wobei höhere Werte für einen schlechteren

Gesundheitszustand stehen [34]. Die numerischen Skalen wurden anschließend verwendet um die Mittelwerte zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt (Woche 23, 25 und 27 für Monat 6; Woche 51 und Woche 53 für Monat 12) zu errechnen [34]. Die numerischen Werte wurden zudem deskriptiv zusammengefasst [32].

Die Patienten mit Verbesserung wurden unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells mit der Behandlungsgruppe und den beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein) als Faktoren und dem PGIS Baseline Score als Kovariate analysiert [32, 34]. Ausgegeben wurde das Odds Ratio (OR) mit 95 % KI und p-Wert [32].

Zusätzlich wurde post hoc das RR inkl. 95 % KI und p-Wert (CMH) berechnet, um eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu ermöglichen [47]. Die Analysen waren stratifiziert für die beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein) [47]. Es fand keine Imputation fehlender Werte statt [47].

Definition des Auswertungszeitpunktes:

Monat 6 war definiert als Mittelwert der nicht-fehlenden Werte der Wochen 23, 25 und 27 [32, 34]. Monat 12 war definiert als Mittelwert der nicht-fehlenden Werte der Wochen 51 und 53 [32, 34].

Validierung

Beim PGIS handelt es sich um ein Instrument mit vier Fragen, mit denen die aktuelle Schwere der Krankheitssymptome vom Patienten auf einer 5-Punkte-Skala bewertet wird. Der PGIS ist ein patientenberichteter Fragebogen, der unmittelbar die Schwere der Symptome der Erkrankung widerspiegelt. Der PGIC wird eingesetzt, um die Veränderung des klinischen Gesamtzustandes im Vergleich zu Behandlungsbeginn von den Patienten bewerten zu lassen. Der PGIC und der PGIS wurden für eine Reihe anderer Erkrankungen auf Grundlage etablierter Messungen der Schmerzintensität, der Beeinträchtigung des täglichen Lebens und der Wirksamkeit der Behandlung validiert [60-63]. Dabei konnte sowohl Konstruktvalidität als auch klinische Relevanz belegt werden. Beide Messinstrumente sind validierte und etablierte Instrumente zur Selbsteinschätzung durch den Patienten, die bereits mehrfach zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln herangezogen worden sind [64, 65]. Zudem handelt es sich bei FCS-Patienten um erwachsene Patienten, die ihre Symptome klar einschätzen können, wodurch eine 5-Punkte-Skala des PGIC die klinisch relevanten Abstufungen vollständig abbildet.

Morbidität: FCS-Symptoms

Patientenrelevanz

Viele FCS-Patienten leiden unter wiederkehrenden abdominellen Schmerzen, die sowohl mit AP als auch unabhängig davon auftreten können [23, 66]. In einer internationalen Umfrage berichteten 57 % über Bauchschmerzen; bei 17 % führten diese auch ohne Pankreatitis zur

Hospitalisierung [22]. 41 % nannten sie als belastendstes Symptom, gefolgt von Blähungen (37 %), Schwäche (30 %), Verdauungsstörungen (27 %) und Müdigkeit (23 %) [23]. Die Schmerzfrequenz variiert von täglich bis alle zwei Wochen [23, 66, 67].

Auch kognitive Einschränkungen sind häufig. Insgesamt 65 % der Patienten berichten über Symptome wie Konzentrationsstörungen (16 %), Gehirnnebel (8 %), Vergesslichkeit (8 %) oder akute Gedächtnisverluste (5 %) [23, 52]. Diese treten meist täglich oder mehrmals wöchentlich auf. Eine US-Studie bestätigte die kognitive Belastung: FCS-Patienten lagen im Durchschnitt fast eine Standardabweichung unter dem kognitiven Niveau der Allgemeinbevölkerung [68, 69].

Eine Reduktion in der Häufigkeit und der Schmerzintensität stellt eine Verbesserung des Gesundheitszustands dar, die gemäß dem 5. Kapitel § 3 der Verfo des G-BA einen therapeutisch bedeutsamen Effekt repräsentiert [35]. Da körperliche, wie auch kognitive Symptome direkt vom Patienten wahrgenommen werden, wird das Auftreten dieser Beschwerden und deren Intensität als unmittelbar patientenrelevant eingestuft.

Operationalisierung

Der FCS-Symptoms and Impacts Scale (FCS-SIS) Fragebogen dient der Einschätzung häufiger FCS-Symptome und deren Einfluss auf den Patienten. Er wird aufgeteilt in die Domänen FCS-Symptoms und FCS-Impacts. Die Domäne FCS-Symptoms wird der Morbidität zugeordnet und enthält folgende Items [66]:

- **FCS-Symptoms (4 Items)**
 - Abdominale Schmerzen
 - Körperliche Ermüdung
 - Probleme beim Denken
 - Diarrhö

Die Schwere der von den Patienten berichteten FCS-Symptomen wurde täglich in der FCS-Symptoms Skala erhoben [33]. Die Patienten wurden dabei gebeten, den schlimmsten Schweregrad jedes Symptoms in den letzten 24 Stunden auf einer numerischen Bewertungsskala von 0–10 zu bewerten [33, 34]. Höhere Werte stehen für schwerere Symptome [34]. Der tägliche Symptom-Komposit-Score wird als Durchschnitt der vier Symptom-Items berechnet. Fehlt ein Item, so wird der zusammengesetzte Score als Durchschnitt der drei nicht fehlenden Item-Scores berechnet [34]. Wenn zwei oder mehr Items fehlen, wird der Symptom-Komposit-Score für den Tag als fehlend betrachtet [34].

Die FCS-Symptoms Skala wurde zu regelmäßigen Zeitpunkten während der Studie erhoben (siehe Tabelle 4-33) [33].

Statistische Analyse:

Die Analyse der FCS-Symptoms Skala war ein explorativer Endpunkt in der Balance Studie [32, 34]. Alle Analysen basieren auf der FAS-Population [32, 34]. Die Daten wurden auf die jeweilige Studienwoche abgebildet, gemittelt und für die Zusammenfassung und Analyse verwendet. Wenn Patienten in einer Woche weniger als 4 tägliche Bewertungen der FCS-Symptoms-Items vornahmen, wurden die wöchentlichen FCS-Symptoms-Items als fehlend für die Woche betrachtet. Die Baseline ist definiert als der durchschnittliche Item-Score während des Screening-Zeitraums und bis zum ersten Tag der Behandlung [34].

Auswertung der FCS-Symptoms-Domäne:

Die primäre Auswertungsmethode der Veränderung gegenüber der Baseline war laut SAP ein ANCOVA-Modell mit den Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein) und der Behandlungsgruppe als Faktoren und dem Baseline Score des FCS-Symptoms Komposit-Score als Kovariate analysiert. Der FCS-Symptoms Komposit-Score liegt zwischen 0 und 10 und ist der Durchschnitt von 4 Symptom-Items, die auf einer 11-stufigen numerischen Skala bewertet werden (0 [kein Symptom], 10 [schlimmstmögliches Symptom]) [34].

Die Punktwerte auf Item-Ebene und die zusammengesetzten Komposit-Scores sowie ihre Veränderungen gegenüber der Baseline wurden nach Behandlungsgruppe und Studienwoche im Zeitverlauf mit Hilfe deskriptiver Statistik zusammengefasst [34].

Monat 6 war definiert als Mittelwert der nicht-fehlenden Werte der Wochen 23 bis 27 [32, 34]. Monat 12 war definiert als Mittelwert der nicht-fehlenden Werte der Wochen 49 bis 53 [32, 34]. Die Baseline ist definiert als der durchschnittliche Item Score während des Screeningzeitraums und bis zum ersten Tag der Behandlung [34].

Post hoc wurde eine Responder-Analyse des FCS-Symptoms Komposit-Scores durchgeführt, um eine Quantifikation des Zusatznutzens zu ermöglichen. Als Responder gelten Patienten, die zu Monat 6 bzw. Monat 12 eine Verbesserung oder Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite hatten [47]. Das RR inkl. 95 % KI und p-Wert (CMH) wurden berechnet, um eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu ermöglichen [47]. Die Analyse war stratifiziert für die beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein) [47]. Fehlende Daten wurden nicht imputiert.

Validierung

Der FCS-SIS-Fragebogen ist ein krankheitsspezifisches Patient Reported Outcome (PRO)-Instrument, das entwickelt wurde, um die Symptombelastung und die Auswirkungen von FCS auf die Gesundheitsbezogene Lebensqualität zu beschreiben [66]. Die inhaltliche Validität des FCS-SIS konnte durch die Angaben von Patienten im Rahmen einer Studie zur Krankheitslast und durch Daten, die mittels qualitativer Forschung gesammelt wurden, unterstützt werden [66]. Die Konstruktvalidität wurde in einer Studie zur Bewertung der

psychometrischen Eigenschaften des FCS-SIS und seiner Bewertungsmethode bestätigt [70]. Die Erhebung wird somit als valide eingestuft.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FCS-Impacts

Patientenrelevanz

FCS ist eine schwere Krankheit, die mit einer Vielzahl von gesundheitlichen Beeinträchtigungen einhergeht. Die Krankheit und ihre Bewältigung stellen eine erhebliche Belastung dar, die Auswirkungen auf die körperliche und geistige Gesundheit der Patienten hat. Die Angst vor potenziellen Schmerzattacken und Ängste um die allgemeine Gesundheit wurden als die, unter anderem, häufigsten genannten Einschränkungen im Zusammenhang mit FCS genannt [23, 71]. In einer qualitativen Studie wurden Ernährungseinschränkungen, Ängste und Stress als Hauptfaktoren für die psychosoziale Belastung durch FCS genannt und stellen eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität dar [67]. Die Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität der Patienten ist demnach gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten [40].

Operationalisierung

Von den Patienten berichtete FCS-bezogene Auswirkungen in Bezug auf körperliche Müdigkeit, Depression, Denkstörungen wurden anhand der FCS-Impacts Domäne des FCS-SIS Fragebogens erhoben [66]. Die FCS-Impacts Domäne enthält folgende Items [66]:

- **FCS-Impacts (13 Items)**
 - Sorgen um eine Pankreatitis-Attacke
 - Vermeidung, Pläne zu machen
 - Angstgefühl in sozialen Situationen, die Mahlzeiten beinhalten
 - Vermeidung von sozialen Situationen, die Mahlzeiten beinhalten
 - Sorgen um Mahlzeiten, die von jemand anderem vorbereitet wurden
 - Sorgen, das Fettlimit der Diät zu überschreiten
 - Sorgen um die künftige Gesundheit
 - Sorgen, eine Belastung zu sein
 - Geringere körperliche Aktivität
 - Gefühl der Traurigkeit oder Depression
 - Gefühl, von anderen beurteilt zu werden

- Sorgen um Finanzen
- Geringere Produktivität

Die Häufigkeit, der von den Patienten berichteten FCS-Auswirkungen wurde monatlich in der FCS-Impacts Skala erhoben [33]. Zur Bewertung der Items der wurde eine 5-stufige Skala (0 = „nie“, 1 = „selten“, 2 = „manchmal“, 3 = „oft“, 4 = „immer“) verwendet [32]. Je höher der Score, desto stärker die Belastung durch FCS. Der FCS-Impacts-Komposit-Score wird als Durchschnitt, der nicht fehlenden Scores für die 13 einzelnen Impact-Items berechnet [32, 34]. Wenn mehr als 50 % der Fragen fehlen, wird der Impact-Komposit-Score für den Besuch als fehlend gewertet [32, 34].

Die FCS-Impacts Skala wurde zu regelmäßigen Zeitpunkten während der Studie erhoben (siehe Tabelle 4-37) [33].

Statistische Analyse:

Die Analyse der FCS-Impacts Skala war ein explorativer Endpunkt in der Balance Studie [32, 34]. Alle Analysen basieren auf der FAS-Population [32, 34]. Die Daten wurden auf die jeweilige Studienwoche abgebildet, gemittelt und für die Zusammenfassung und Analyse verwendet. Wenn für einen Besuch keine Bewertung zur Verfügung stand, wurde der Score für diesen Besuch als fehlend betrachtet. Die Baseline definiert als die letzte nicht fehlende Bewertung an oder vor dem ersten Tag [34].

Auswertung der FCS-Impacts-Domäne:

Die primäre Auswertungsmethode der Veränderung gegenüber der Baseline war laut SAP ein ANCOVA-Modell mit den Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein) und der Behandlungsgruppe als Faktoren und dem Baseline Score des FCS-Impacts Komposit-Score als Kovariate analysiert. Der Impact Komposit-Score liegt im Bereich von 0 bis 4. Der Durchschnitt von 13 Symptom-Items wurde auf einer 5-Punkte-Ordinalskala (0 [Nie], 4 [Immer]) bewertet [32, 34].

Die Punktwerte auf Item-Ebene und des zusammengesetzten Gesamtscore sowie ihre Veränderungen gegenüber der Baseline wurden zusätzlich nach Behandlungsgruppe und Studienwoche im Zeitverlauf mit Hilfe deskriptiver Statistik zusammengefasst [33].

Monat 6 war definiert als Mittelwert der nicht-fehlenden Werte der Wochen 23, 25 27 [32, 34]. Monat 12 war definiert als Mittelwert der nicht-fehlenden Werte der Wochen 49, 51, 53 [32, 34]. Die Baseline ist definiert als der durchschnittliche Item Score während des Screeningzeitraums und bis zum ersten Tag der Behandlung [34].

Post hoc, wurde eine Responder-Analyse des FCS-Impacts Gesamtscore durchgeführt, um eine Quantifikation des Zusatznutzens zu ermöglichen. Als Responder gelten Patienten, die zu Monat 6 bzw. Monat 12 eine Verbesserung oder Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite hatten. Es wurde das RR inkl. 95 % KI und p-Wert (CMH) berechnet, um

eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu ermöglichen [47]. Die Analyse war stratifiziert für die beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein) [47]. Fehlende Daten wurden nicht imputiert.

Validierung

Das FCS-SIS ist ein krankheitsspezifisches PRO-Instrument, das entwickelt wurde, um die Symptombelastung und die Auswirkungen von FCS auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu beschreiben [66]. Die inhaltliche Validität des FCS-SIS konnte durch die Angaben von Patienten im Rahmen einer Studie zur Krankheitslast und durch Daten, die mittels qualitativer Forschung gesammelt wurden, unterstützt werden [66]. Die Konstruktvalidität wurde in einer Studie zur Bewertung der psychometrischen Eigenschaften des FCS-SIS und seiner Bewertungsmethode bestätigt [70]. Die Erhebung wird somit als valide eingestuft.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: PROPr und PROMIS patientenberichtete Ergebnissbewertungen

Patientenrelevanz

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von FCS-Patienten ist stark beeinträchtigt – sowohl durch die hohe körperliche Symptombelastung – als auch durch erhebliche psychosoziale Herausforderungen [23, 28, 67, 71]. Besonders die strikte Fettrestriktion (< 15–20 g/Tag) erschwert soziale Teilhabe und führt zu Isolation, Angst und depressiven Symptomen. Viele Betroffene leiden unter chronischer Fatigue, der ständigen Sorge vor Pankreatitis sowie Einschränkungen im Alltag und Berufsleben. Die IN-FOCUS-Studie (n = 166) zeigte, dass FCS bei 94 % der Patienten den Beschäftigungsstatus beeinflusste; 58–66 % berichteten über Beeinträchtigungen des emotionalen Wohlbefindens, 68–82 % über eingeschränkte soziale Beziehungen [23]. Trotz Diät halten Beschwerden wie Bauchschmerzen und psychische Belastungen häufig an. 90 % empfinden die Ernährungskontrolle als schwierig; 23 % zeigen Anzeichen einer Essstörung [23].

Insgesamt entsteht, bedingt durch körperliche Symptome, das hohe Pankreatitis-Risiko sowie die emotionalen und sozialen Einschnitte im Rahmen der Diät, eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität. Die Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität der Patienten ist demnach gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten [40].

Operationalisierung

Von den Patienten berichtete Einschätzungen in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden mit anhand dem PROMIS 29+2 Fragebogen Version 2.1 erhoben. Der PROMIS 29+2 umfasst sieben PROMIS-Domänen [33, 72]:

- Körperliche Funktionen (4 Items)
- Ängste / Sorgen (4 Items)

- Depression (4 Items)
- Müdigkeit (4 Items)
- Schmerzbeeinträchtigung (4 Items)
- Schlafstörungen (4 Items)
- Fähigkeit zur Teilnahme an sozialen Aktivitäten

Zusätzlich wurde im PROMIS 29+2 Fragebogen eine numerische Bewertungsskala (NRS) für die Schmerzintensität von 0–10 erhoben [33].

Die PROMIS Short Form 8a zum Schmerzempfinden (8 Items) und die PROMIS Short Form 4a zur kognitiven Funktion (4 Items), welche optional auszufüllen war [33], werden nicht in diesem Dossier dargestellt, da sie zum Teil nicht mandatorisch auszufüllen waren und jeweils die Hälfte der Items ebenso in PROMIS 29+2 enthalten ist [33, 73]. Es wird keine doppelte Auswertung gleicher Sachverhalte dargestellt wird.

Die PROMIS Fragebögen wurde zu regelmäßigen Zeitpunkten während der Studie erhoben (siehe Tabelle 4-41) [33].

Der PROMIS 29+2 Score (PROPr-Score) wird wie folgt berechnet [34]:

- Die Summe der Werte der Antworten auf jede Frage wurde verwendet, um einen rohen Gesamtscore für jede Domäne zu erhalten. Wenn mehr als 50 % der Fragen in einer Domäne fehlen, wird der Score für den Besuch als fehlend betrachtet. Wenn weniger als oder gleich 50 % der Fragen in einer Domäne fehlen, werden die fehlenden Items anhand des Durchschnitts der nicht fehlenden Items im selben Bereich ergänzt und auf die nächste ganze Zahl gerundet [34].
- Umwandlung der rohen Domänenscores in T-Scores unter Verwendung des PROMIS-Bewertungshandbuchs. Ein T-Score von 50 entspricht dem Durchschnitt der allgemeinen Bevölkerung in den Vereinigten Staaten. Höhere Symptombewerte weisen auf eine erhöhte Symptombelastung hin, während höhere Funktionswerte eine bessere Funktionsfähigkeit anzeigen [34].
- Umwandlung der T-Scores in Theta-Werte: $\text{Theta} = (T - 50) / 10$, Anwendung des SAS-Codes unter Verwendung der Theta-Werte zur Berechnung eines PROPr-Scores. Der Code heißt „Multi-Attribute Utility Theory“ (MAUT) und ist unter hub.com/janelhanmer/PROPr verfügbar. Die PROPr-Scores reichen von 0 (sehr schlecht, dem Tode nahe) bis 1 (perfekt, ideale Gesundheit) [34].

Die von den Patienten berichteten Einschätzungen wurden mit dem YPrime Electronic Clinical Outcome Assessment (eCOA) System erfasst. Die Patienten gaben ihre Bewertungen über ein für die Studie bestimmtes Tablet und mobile Endgeräte in das System ein. Ionis

Pharmaceuticals, Inc. und YPrime waren für das Format der elektronischen Datenübertragungen und den Übertragungszeitplan verantwortlich. Die von den Patienten gemeldeten Einschätzungen wurden nicht im EDC-System gespeichert. Ionis und YPrime waren für die Überprüfung der Daten verantwortlich. Dieser Prozess umfasste die Überprüfung der Patienten- und Besuchsidentifikatoren in den Beurteilungsdaten mit den im EDC-System erfassten Identifikatoren. Das YPrime-System für die Datenerfassung enthält integrierte Maßnahmen, um zu verhindern, dass bei einem ausgefüllten Fragebogen Angaben fehlen [34].

Statistische Analyse:

Die Analyse des PROPr war ein explorativer Endpunkt in der Balance Studie [32, 34]. Alle Analysen basieren auf der FAS-Population [32, 34]. Die Daten wurden auf die jeweilige Studienwoche abgebildet, gemittelt und für die Zusammenfassung und Analyse verwendet. Wenn für einen Besuch keine Bewertung zur Verfügung stand, wurde der Score für diesen Besuch als fehlend betrachtet. Die Baseline definiert als die letzte nicht fehlende Bewertung an oder vor dem ersten Tag [34].

Monat 6 war definiert als Mittelwert der nicht-fehlenden Werte der Wochen 23, 25 und 27 [32, 34]. Monat 12 war definiert als Mittelwert der nicht-fehlenden Werte der Wochen 51 und 53 [32, 34]. Die Baseline ist definiert als die letzte nicht-fehlende Messung vor der ersten Gabe der Studienmedikation [34].

Auswertung der PROPr Daten:

Die primäre Auswertungsmethode der Veränderung gegenüber der Baseline war laut SAP ein ANCOVA-Modell mit den Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein) und der Behandlungsgruppe als Faktoren und dem Baseline Score des PROPr als Kovariate analysiert [34].

Die Punktwerte auf Item-Ebene und dem zusammengesetzten Gesamtscore (PROPr Health Utility Score) sowie ihre Veränderungen gegenüber der Baseline wurden nach Behandlungsgruppe und Studienwoche im Zeitverlauf mit Hilfe deskriptiver Statistik zusammengefasst [34].

Post hoc, wurde eine Responder-Analyse des PROPr Scores durchgeführt, um eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu ermöglichen. Als Responder gelten Patienten, die zu Monat 6 bzw. Monat 12 eine Verbesserung oder Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite hatten. Post hoc wurde das RR inkl. 95 % KI und p-Wert (CMH) berechnet, um eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu ermöglichen [47]. Die Analyse war stratifiziert für die beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein) [47]. Fehlende Daten wurden nicht imputiert.

Validierung

Das PROMIS® der United States National Institutes of Health ist ein wissenschaftlich fundiertes Modell für die standardisierte PRO-Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und gilt als valides Messinstrument für die PRO-Bewertung [68, 72-77].

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse

Patientenrelevanz

Ein unerwünschtes Ereignis kann jedes unerwünschte und unbeabsichtigte Anzeichen (z. B. auch ein abnormaler Laborbefund), Symptom oder jede Krankheit sein, die vorübergehend mit der Anwendung eines Arzneimittels (Studienmedikament) zusammenhängt, unabhängig davon, ob das unerwünschte Ereignis als mit dem Studienmedikament zusammenhängend betrachtet wird oder nicht. Dementsprechend ist auch im 5. Kapitel § 3 der VerfO des G-BA die Verringerung von Nebenwirkungen als ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt aufgelistet [35].

Operationalisierung

Alle gemeldeten UEs wurden nach SOC und PT unter Verwendung der Version 26.0 von MedDRA klassifiziert [34].

Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als jede der folgenden Situationen [33]:

- Jedes unerwünschte und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich abnormaler Laborbefunde), Symptom oder jede Erkrankung, die vorübergehend mit der Anwendung eines Arzneimittels in Zusammenhang steht, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Arzneimittel angenommen wird oder nicht.
- Jede neue Erkrankung oder Verschlimmerung einer bestehenden Erkrankung (Verschlechterung der Art, Häufigkeit oder Schwere einer bekannten Erkrankung).
- Wiederauftreten einer intermittierenden Erkrankung (z. B. Kopfschmerzen), die zur Baseline nicht vorhanden war.
- Jede Verschlechterung eines Laborwertes oder eines anderen klinischen Tests (z. B. Elektrokardiogramm [EKG], Röntgen), die mit Symptomen verbunden ist oder zu einer Änderung der Studienbehandlung, der Begleitbehandlung oder zum Abbruch der Behandlung mit dem Arzneimittel führt.
- Unerwünschte Ereignisse, die im Zusammenhang mit einer protokollvorgeschriebenen Intervention stehen, einschließlich solcher, die vor der Zuweisung der Studienbehandlung auftreten (z. B. Screening invasiver Verfahren wie Biopsien).

Ein UE wird als TEAE definiert, wenn es nach der ersten Dosis des Studienmedikaments auftrat oder wenn es vor der ersten Dosis des Studienmedikaments auftrat und sich anschließend verschlimmerte [34].

Änderte sich der Schweregrad eines unerwünschten Ereignisses während der Studie, wurde für jeden Schweregrad ein separates UE auf dem CRF vermerkt [34]. Der Eintrag zum ersten und zum zweiten Schweregrad werden anhand des Startdatums des UE identifiziert. Das Startdatum des zweiten Eintrags ist das Enddatum des ersten Eintrags. Diese verknüpften Ereignisse sollten paarweise verglichen werden. Beispielweise kann dann der Schweregrad (mild / moderat / schwer) und das Ausmaß des Schweregrades (schwerwiegend ja / nein) der UEs den beiden Einträgen in einem Paar verglichen werden [34].

Der Schweregrad der UEs wird wie folgt eingestuft [33]:

- **Mild:** Das Ereignis ist für den Patienten leicht zu tolerieren und beeinträchtigt seine üblichen täglichen Aktivitäten nicht.
- **Moderat:** Das Ereignis verursacht dem Patienten größere Beschwerden und unterbricht seine üblichen täglichen Aktivitäten.
- **Schwer:** Das Ereignis führt zu einer Arbeitsunfähigkeit und beeinträchtigt die üblichen täglichen Aktivitäten des Patienten erheblich.

Der Schweregrad von UEs im Zusammenhang mit Labortests wird anhand der Kriterien der CTCAE Version 5.0, November 2017 bewertet [33].

SUEs sind definiert als unerwünschte Ereignisse, die [33].

- den Tod eines Patienten zur Folge hatten,
- unmittelbar lebensbedrohlich waren,
- eine Hospitalisierung oder eine verlängerte Hospitalisierung erforderlich machten,
- eine anhaltende oder schwerwiegende Behinderung oder Einschränkung verursachten,
- eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich zogen oder,
- ein wichtiges medizinisches Ereignis war, das nicht tödlich oder lebensbedrohlich war oder eine Hospitalisierung zur Folge hatte, sofern es nach einer angemessenen medizinischen Einschätzung den Patienten gefährdete und eine medizinische oder chirurgische Maßnahme zur Folge hatte, um eines der oben aufgezählten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zu verhindern.

Alle während der Studie auftretenden UEs und SUEs, die mit einem schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignis (*Major Adverse Cardiovascular Events*, MACE) übereinstimmen, wurden von einem verblindeten, unabhängigen Ausschuss gemäß der MACE Adjudication Charter beurteilt [33].

Ein AESI ist definiert, als ein Ereignis, welches sowohl schwerwiegend als auch nicht schwerwiegend ist, und reflektiert ein wissenschaftliches und medizinisches Problem, welches für das Arzneimittel spezifisch ist. Für dieses Ereignis kann eine laufende Überwachung und eine rasche Mitteilung durch den Prüfarzt an den Sponsor angemessen sein. Im Fall von Olezarsen wurden folgende AESI aufgenommen [33]:

- Starke Absenkung der Thrombozytenzahl $< 50.000/\text{mm}^3$ in Verbindung mit einer schweren Blutung oder einer klinisch relevanten nicht-schweren Blutung oder eine Thrombozytenzahl von $< 25.000/\text{mm}^3$ unabhängig von einer schweren Blutung oder einer klinisch relevanten nicht-schweren Blutung;
- Erfordernis der Einnahme von Medikamenten (wie Antihistaminika, Paracetamol, Kortikosteroide usw.) als Vorbehandlung zur Vermeidung einer Überempfindlichkeitsreaktion oder des Wiederauftretens einer früheren Überempfindlichkeitsreaktion.

Als andere UE von Interesse waren definiert [32]:

- ISR
- Lokale Hautreaktionen an der Injektionsstelle
- Grippeähnliche Reaktion (*flu-like reaction*, FLR)
- Blutungsereignisse
- Thrombozytopenie (einschließlich Thrombozytenzahlabnahme)
- Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anstieg der Leukozytenzahl und der Eosinophilenzahl)
- Nierenfunktionsstörungen (einschließlich Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate [eGFR] und Anstieg von Kreatinin, Albumin/Kreatinin Ratio im Urin [UACR] und Protein/Kreatinin Ratio im Urin [UPCR])
- therapieassoziierte Leberfunktionsstörungen (einschließlich Erhöhungen von Alanin-aminotransferase [ALT], Aspartataminotransferase [AST], Gammaglutamyltransferase [GGT], Bilirubin und alkaline Phosphatase [ALP])
- Veränderung der Blutzuckerwerte (Dysglykämie einschließlich Hypoglykämie, Hyperglykämie und Erhöhungen des Hämoglobins A1c)

Im Rahmen dieses Nutzendossiers werden die Zusammenfassungen der UE dargestellt. Es werden die Gesamtraten der Inzidenzen jeglicher UE, jeglicher UE aufgeteilt nach Schweregrad, SUE, Therapieabbrüche, Todesfälle, der AESI und der anderen UE von Interesse.

Ein Patient wurde nach dem maximalen Schweregrad klassifiziert, wenn der Patient ein oder mehrere Ereignisse gemeldet hat [34]. Unerwünschte Ereignisse mit fehlendem Schweregrad wurden als „Fehlend“ klassifiziert [34].

Statistische Analyse:

Alle während der Studiendauer auftretenden UE wurden betrachtet [32]. Alle Analysen basieren auf dem Safety Set [32, 34].

Alle Sicherheitsendpunkte, die den Anteil der Patienten darstellen, bei denen irgendeine Art von UE auftritt, wurden als binäre Endpunkte behandelt [47]. Für die Analyse der UE wurde kein statistisches Modell (keine Stratifizierung, keine logistische Regression) verwendet.

Die folgenden Statistiken wurden post hoc bereitgestellt, um den Kriterien der Nutzenbewertung zu entsprechen:

- RR mit einem zweiseitigen 95 % KI
- Der p-Wert wurde mit dem Fisher's Exakt Test ermittelt

Eine Zusammenfassung (Häufigkeit und Prozentsatz) wird für die folgenden Kategorien präsentiert:

- Gesamtrate der UEs
 - differenziert nach Schweregrad (mild, moderat, schwer)
 - SUEs
 - jegliche UEs, die zum Tod führten
 - jegliche UEs, die zum Studienabbruch führten
- Gesamtrate der AESI

Analysen nach SOC oder nach SOC und PT werden für die folgenden Kategorien präsentiert:

- Gesamtrate der UEs (mit Inzidenz ≥ 10 % in mind. einem Studienarm)
- Gesamtrate der SUEs (mit Inzidenz ≥ 5 % in mind. einem Studienarm)
- Andere UE von Interesse nach Schweregrad

Im Rahmen dieses Nutzendossiers werden die Gesamtraten über unerwünschte Ereignisse dargestellt. Es werden die Gesamtraten der Inzidenzen jeglicher UE, jeglicher UE aufgeteilt nach Schweregrad, SUE, Therapieabbrüche, der AESI und der anderen UE von Interesse aufgeteilt nach Behandlungsgruppe präsentiert. Ein Patient wurde nach dem maximalen Schweregrad klassifiziert, wenn der Patient ein oder mehrere Ereignisse gemeldet hat.

Unerwünschte Ereignisse mit fehlendem Schweregrad wurden als „Fehlend“ klassifiziert. Zudem wurden die jeglichen UE, die bei $\geq 10\%$ der Patienten eines Behandlungsarms auftraten, und die schweren und schwerwiegenden UE, die bei $\geq 5\%$ der Patienten eines Behandlungsarms auftraten, nach SOC und PT dargestellt. Auf eine separate Darstellung der UE, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, wird verzichtet, da diese Information in den Tabellen zu den UE nach SOC und PT bei $\geq 10\%$ eines Studienarms enthalten ist.

Validierung

Unerwünschte Ereignisse wurden in der Balance Studie nach internationalen Standards in Übereinstimmung mit der ICH GCP-Verordnung und relevanten, regulatorischen Leitlinien erhoben und berichtet und sind damit als validiert zu bewerten.

Statistische Analyse/Analysen auf Studienebene

Die durchgeführten statistischen Analysen entsprachen, wenn nicht anders angegeben, der Beschreibung im endgültigen SAP-Version 4.0 [34] und erfolgten mit SAS-Version 9.4 oder höher [34] und R Version 4.4.3 [47]. Die in diesem Nutzendossier dargestellten Ergebnisse werden grundsätzlich durch geeignete Effektschätzer, das zugehörige zweiseitige 95% KI und p-Wert dargestellt. Alle statistischen Tests waren zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von 5% . Für alle Endpunkte der Domäne *Morbidität* wurden zusätzlich zur Variable Behandlungsgruppe auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein) in das statistische Modell zur Schätzung der Effekte einbezogen. Die statistischen Analysen zu den Endpunkten der Morbidität (kontinuierliche und binäre Daten) basieren auf der ITT-Population im FAS. Die Analysen der Sicherheitsendpunkte basieren auf dem Safety Set. Falls das statistische Modell die Inklusion mehrere Behandlungsarme erlaubt (z. B. Regressionsmodelle), wurden analog zum CSR alle drei Behandlungsarme der Balance Studie in das Modell einbezogen, um konsistent zum originalen Studiendesign zu sein. Falls das statistische Modell nur zwei Behandlungsarme erlaubt (z. B. Berechnung des relativen Risikos), wurden die Analysen nur für den Vergleich des Olezarsen 80 mg Behandlungsarms vs. Placebo durchgeführt [47].

Analyse kontinuierlicher Daten

Bei kontinuierlichen Daten wurde eine Analyse der Kovarianz mittels eines ANCOVA-Modells verwendet. Das ANCOVA-Modell verwendet die Veränderung von der Baseline bis zum primären Analysezeitpunkt (Monat 6) und bis Monat 12 als abhängige Variable, die beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein) und die Behandlungsgruppen als feste Effekte. Eine Adjustierung wurde über LSM vorgenommen. Der Vergleich zwischen der Olezarsen und Placebogruppe wurde anhand der LSM-Differenz inklusive zugehöriger p-Werte durchgeführt [34]. Zusätzlich wurde zur Quantifizierung der Effektstärke post hoc die SMD (Hedges' g) mit entsprechenden 95% KI berechnet, um eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu ermöglichen [47].

Analyse binärer Daten

Ereignisraten wurden gemäß SAP mittels negativ-binomial-Modell berechnet, wobei die Behandlungsgruppe und dem Stratifikationsfaktor „Vorbehandlung mit Volanesorsen (ja / nein)“ als feste Effekte verwendet wurden [34]. Zur Berechnung der Rate der AP-Ereignisse wurde weiterhin die Anzahl der AP-Ereignisse in den letzten 5 Jahren als Kovariate in dem Modell verwendet, während zur Berechnung der Rate der Hospitalisierungen der Stratifikationsfaktor „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahre vor dem Screening (ja / nein)“ als weiterer fester Effekt verwendet wurde [34]. Der Logarithmus der Zeit in Jahren, die jeder Patient von Woche 1 bis Woche 53 oder bis zum vorzeitigen Abbruch beobachtet wurde, wurde als Offset-Variable verwendet [34]. Wenn das negativ-binomial-Modell nicht konvergierte, wurde anstelle des negativen Binomialregressionsmodells ein Poisson-Regressionsmodell mit Pearson-Chi-Quadrat-Skalierung der Standardfehler verwendet, um eine mögliche Überdispersion zu berücksichtigen [34]. Das Modell umfasste dieselben Faktoren und Kovariaten wie das negative Binomialregressionsmodell [34].

Zur Analyse auf Basis der Anzahl an Patienten mit ≥ 1 Event (z. B. Inzidenz der AP-Ereignisse oder Hospitalisierungen, Responder-Analysen) wurde post hoc das RR mit zugehörigen 95 % KI berechnet und dargestellt, um eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu ermöglichen. Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit jeder Art von Ereignis oder Ansprechen sind je nach Behandlungsgruppe zusammengefasst. Es erfolgte, wenn nicht anders angegeben, eine Adjustierung nach den beiden Stratifizierungsfaktoren (Pankreatitis Vorgeschichte und vorherige Behandlung mit Volanesorsen) [47]. Der p-Wert aus dem CMH-Test adjustiert nach den Stratifikationsfaktoren wird angegeben. Gemäß SAP wurde der PGIC zudem mit einem logistischen Regressionsmodell mit den beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein) und der Behandlungsgruppe als feste Effekte analysiert [34]. Es wurden die OR und zugehörige 95 % KI angegeben. Die Baseline diente als Kovariate [34]. Das relative Risiko mit zugehörigen 95 % KI berechnet und dargestellt, um eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu ermöglichen. Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit jeder Art von Ansprechen sind je nach Behandlungsgruppe zusammengefasst. Es erfolgte, wenn nicht anders angegeben, eine Adjustierung nach den beiden Stratifizierungsfaktoren (Pankreatitis Vorgeschichte und vorherige Behandlung mit Volanesorsen) [47]. Der p-Wert aus dem CMH-Test adjustiert nach den Stratifikationsfaktoren wird angegeben.

Analyse von Sicherheitsendpunkten:

Gemäß SAP wurden alle UEs, alle schwerwiegenden UEs, AESIs und anderen UEs von Interesse zusammengefasst [34]. Alle Sicherheitsendpunkte, die den Anteil der Patienten darstellen, bei denen irgendeine Art von UE auftritt, wurden als binäre Endpunkte behandelt [47]. Entsprechend wurde post hoc das relative Effektmaß RR mit zugehörigen 95 % KI berechnet und dargestellt, um eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu ermöglichen; p-Werte werden mit dem Fisher's Exakt Test berechnet [47]. Bei der Analyse der Sicherheitsendpunkte wurde keine Stratifizierung vorgenommen [47].

Umgang mit fehlenden Daten

Die folgenden Imputationsregeln für fehlende TG-Messwerte wurden gemäß SAP präspezifiziert [34]:

Wenn Messwerte für den TG-Wert zur Baseline und dem primären Analysezeitpunkt fehlen, wird ein zweistufiger Multiple Imputationsansatz verwendet. Zunächst werden bei Patienten, bei denen zur Baseline keine Nüchtern-TG-Werte vorliegen, die fehlenden Werte auf der Grundlage der beobachteten Baseline-Werte anderer Patienten mehrfach imputiert. Zur Imputation der fehlenden Werte wird die Markov-Ketten-Monte-Carlo-Methode (*Markov Chain Monte Carlo*, MCMC) verwendet [34]. Das Imputationsmodell umfasst den Nüchtern-TG-Wert zu Studienbeginn und zwei Stratifizierungsfaktoren (Vorgeschichte einer Pankreatitis und vorherige Behandlung mit Volanesoren) [78]. Die TG-Werte werden vor dem Imputationsprozess logarithmisch transformiert und nach der Imputation zurücktransformiert, um den imputierten Datensatz zu erstellen. Mit dem SAS-Verfahren PROC MI werden 100 imputierte Datensätze erstellt.

Die imputierten Baseline-Werte werden mit den beobachteten Daten nach der Baseline zusammengeführt und für die zweite Stufe der Imputation verwendet. In der zweiten Stufe der Imputation werden Patienten mit fehlenden Nüchtern-TG-Werten zum Zeitpunkt der Primäranalyse mit fehlenden Werten mehrfach imputiert, basierend auf den bekannten Bewertungen aus den wiedergewonnenen Dropouts (Patienten, die die Behandlung vor Woche 23 abbrechen, aber noch Messwerte in Woche 23, 25 oder 27 haben), sofern eine ausreichende Anzahl von wiedergewonnenen Dropouts vorliegt. Das Imputationsmodell enthält die folgenden Variablen [34]:

- Nüchtern-TG-Werte zu Studienbeginn
- Nüchtern-TG-Werte bei den Besuchen nach Studienbeginn
- zwei Stratifizierungsfaktoren (Vorgeschichte einer Pankreatitis und vorherige Behandlung mit Volanesoren)

Die multiple Imputation wird nach Behandlungsgruppen stratifiziert [34].

Wenn keine ausreichende Anzahl von wiedergewonnenen Dropouts vorliegt, werden fehlende TG-Werte zum Zeitpunkt der primären Analyse unter Verwendung eines „Wash-out“-Multiple Imputationsansatzes (J2R) imputiert [34]. Bei diesem Ansatz werden bei Patienten, die mit Olezarsen behandelt wurden, fehlende TG-Werte nach dem letzten Dosierungstermin mehrfach imputiert, basierend auf dem Baseline Nüchtern-TG-Wert, den beiden Stratifizierungsfaktoren ihrer eigenen Behandlungsgruppe und dem Imputationsmodell für die Placebo-Gruppe. Bei Patienten in der Placebo-Gruppe werden fehlende TG-Werte mehrfach imputiert, basierend auf dem Baseline Nüchtern-TG-Wert, den Messwerten bei den Besuchen nach Studienbeginn und den beiden Stratifizierungsfaktoren aus der Placebo-Gruppe [34].

Die „Wash-out“-MI wird in den folgenden Schritten durchgeführt [34]:

1. Unter der Annahme multivariater Normalität wird die MCMC verwendet, um alle fehlenden Werte nach Behandlungsgruppe zu imputieren. Die Variablenliste für die Imputation umfasst den Baselinewert sowie alle verfügbaren Werte nach der Baseline und die Stratifizierungsfaktoren. Um die Annahme der multivariaten Normalität zu erfüllen, werden die Nüchternlipidwerte zu Beginn und nach der Behandlung vor dem Imputationsprozess logarithmisch transformiert und die Variablenwerte zurücktransformiert, um den imputierten Datensatz zu erstellen. Für die MI wird das SAS-Verfahren PROC MI verwendet. Mit der MCMC-Methode werden die Daten zum Zeitpunkt der Primäranalyse für jeden der 100 Datensätze aus der ersten Imputationsphase imputiert. Der EM-Algorithmus wird verwendet, um einen Satz von anfänglichen Parameterschätzungen für die MCMC-Methode abzuleiten. Eine nicht informative Prior-Verteilung (Jeffreys' Prior) wird verwendet, um die a-posteriori-Verteilung der Parameter abzuleiten. Aus der oben beschriebenen zweistufigen MI werden insgesamt 100 imputierte Datensätze erstellt. Wenn zu Beginn keine fehlenden Daten vorliegen, wird keine Imputation der Baselinewerte durchgeführt.

Die zweite Imputationsstufe wird durchgeführt, um 100 imputierte Datensätze zu erstellen [34].

2. Anhand der Daten der Placebo-Gruppe wird für jeden imputierten Datensatz ein allgemeines lineares Modell angepasst.
3. Für Patienten in beiden Olezarsen Dosierungsgruppen werden die imputierten Werte nach dem letzten Dosierungsdatum durch die mit der J2R-Methode imputierten Werte ersetzt (berechnet anhand der Nüchtern-TG-Werte der Patienten zu Studienbeginn, der beiden Stratifizierungsfaktoren und des Modells aus Schritt 2).
4. Die Variablenwerte werden in den endgültigen imputierten Datensätzen von der natürlichen Log-Skala zurück in die ursprüngliche Skala transformiert.

Für jeden der 100 imputierten Datensätze wird der Endpunkt zwischen den Olezarsen Behandlungsgruppen und dem gepoolten Placebo unter Verwendung eines ANCOVA-Modells für kontinuierliche Endpunkte verglichen [34]. Für binäre Endpunkte wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, wie in der Primäranalyse für jeden Endpunkt beschrieben. Die Schätzungen aus den 100 angepassten Modellen werden kombiniert, um eine Gesamtschätzung mit entsprechenden Konfidenzintervallen und p-Werten zu erhalten [34].

Für die kontinuierlichen Endpunkte werden die Behandlungsdifferenz und das entsprechende 95 % KI dargestellt. Für die Analysen unter Verwendung des logistischen Regressionsmodells werden die OR und das entsprechende 95 % KI dargestellt.

Fehlende Werte in den Monaten 3 und 12 sowie andere Lipidparameter werden in ähnlicher Weise wie zum Zeitpunkt der Primäranalyse imputiert. In den Datenaufstellungen werden nur beobachtete Lipiddaten angezeigt.

4.2.5.3 Metaanalysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell^{6,7} in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse 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 Metaanalysen 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 verwendet⁸ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von

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

⁶ Lilienthal J, Sturtz S, Schürmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Syn Methods* 2024; 15: 275-287.

⁷ IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln, 2023. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

⁸ 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.

Heterogenität^{9, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Spiegeln 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.

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Um die Robustheit der Ergebnisse des primären Endpunktes (prozentuale Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes von der Baseline zu Monat 6) zu untersuchen, wurden im SAP

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Sensitivitätsanalysen vordefiniert [34]. Da dieser Endpunkt in diesem Nutzendossier lediglich ergänzend dargestellt wird, wird auf die Darstellung der Sensitivitätsanalysen verzichtet.

Zudem wurde für den Endpunkt FCS-Symptoms zusätzlich zur primären Analyse Sensitivitätsanalysen im SAP präspezifiziert [34]:

- Die primäre Analyse verwendete den Mittelwert der Screening Phase bis zu Tag 1 als Baseline [34]. Falls alle Bewertungen während der Screening Phase fehlten, wird der Baseline-Wert als fehlend erachtet [34]. Es wird der wöchentliche Mittelwert der Zeitpunkte nach Baseline ausgewertet [34]. Falls ein Patient weniger als vier Bewertungen in einer Woche hatte, so wurde der wöchentliche Wert als fehlend erachtet [34]. Es wurde eine wöchentliche deskriptive Statistik ausgewertet und zusätzlich eine deskriptive Statistik und ein ANCOVA-Modell zu Monat 6 (Mittelwert aus Woche 23bis 27) und Monat 12 (Mittelwert aus Woche 49 bis 53) [34].
- Folgende Sensitivitätsanalysen wurden für die wöchentliche deskriptive Statistik und die Analysen zu Monat 6 bzw. Monat 12 durchgeführt [34]:
 - Die Baseline wird definiert als die einzelne Beobachtung, die am ersten Tag des Screenings mit einem Rückblick von zwei Wochen erhoben wird.
 - Die Baseline wird als der schlechteste Wert während des Screening-Zeitraums und bis zum Tag 1 definiert. Wenn alle Bewertungen während dieses Zeitraums fehlen, wird die Baseline als fehlend betrachtet. Als post-Baseline-Werte werden die jeweilig schlechtesten Werte der zu bewertenden Woche herangezogen.
 - Die Baseline wird definiert als die einzelne Beobachtung, die am ersten Tag des Screenings mit einem Rückblick von zwei Wochen erhoben wird. Als post-Baseline-Werte werden die jeweilig schlechtesten Werte der zu bewertenden Woche herangezogen.
 - Wiederholung der primären Analyse und der vorherigen Sensitivitätsanalysen mit Imputation fehlender Daten. Fehlende Baseline-Werte werden anhand des Durchschnitts der nicht fehlenden Daten anderer Patienten derselben Stratifizierungskategorie imputiert. Wenn alle wöchentlichen Werte für den Zeitraum fehlen, wird der fehlende Wert für Monat 6 anhand der Daten aus der Woche, die dem Tag 169 am nächsten liegt und innerhalb eines Zeitfensters von ± 30 Tagen liegt, ergänzt. Die fehlenden Daten für Monat 12 werden anhand der Daten aus der Woche, die dem Tag 351 am nächsten liegt und innerhalb eines Zeitfensters von ± 30 Tagen liegt, ergänzt. Bei zwei oder mehr Besuchen mit gleichem Abstand wird der Durchschnitt verwendet.

Für die Analyse der FCS-Symptoms und FCS-Impacts Skala wurde zusätzlich zur primären Analyse ebenfalls eine Analyse mit Imputation fehlender Daten vorgenommen [34].

Sensitivitätsanalysen der PROs werden in diesem Nutzendossier nur dargestellt, wenn die primäre Analyse statistisch signifikant ist.

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 (zum Beispiel 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- beziehungsweise 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 Metaanalysen 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 beziehungsweise –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach

Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen beziehungsweise 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.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die gemäß den klinischen Studienprotokollen und den SAP präspezifizierten Subgruppen sind in der CONSORT-Tabelle gelistet (siehe Tabelle 4-77). Olezarsen verfügt über eine Orphan Drug Designation und wurde als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden am 17. September 2025 von der europäischen Kommission zugelassen [1, 2]. Für diese ist die Darstellung von Subgruppenanalysen im Dossier nicht notwendig [79].

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹⁰. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)¹¹ oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes'sche Methoden nach Lu und Ades (2004)¹² sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)¹³.

¹⁰ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹¹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta¹⁴ etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist¹⁵.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). [80-83] Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{16, 17, 18}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und gegebenenfalls Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*

¹⁴ Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods. Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.

¹⁵ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁶ 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.

¹⁷ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁸ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 vs. nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja vs. nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja vs. nein)	Sponsor (ja vs. nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
ISIS 678354-CS3 (Balance)	Ja	Ja	Abgeschlossen	53 Wochen	Olezarsen 50 mg, Olezarsen 80 mg, Placebo
Abkürzungen: RCT = randomisierte kontrollierte Studie					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, das heißt zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Der Stand der Tabelle 4-5 ist der 26. November 2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-6: 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.	
Abkürzungen: RCT = randomisierte kontrollierte Studie	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche 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 drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

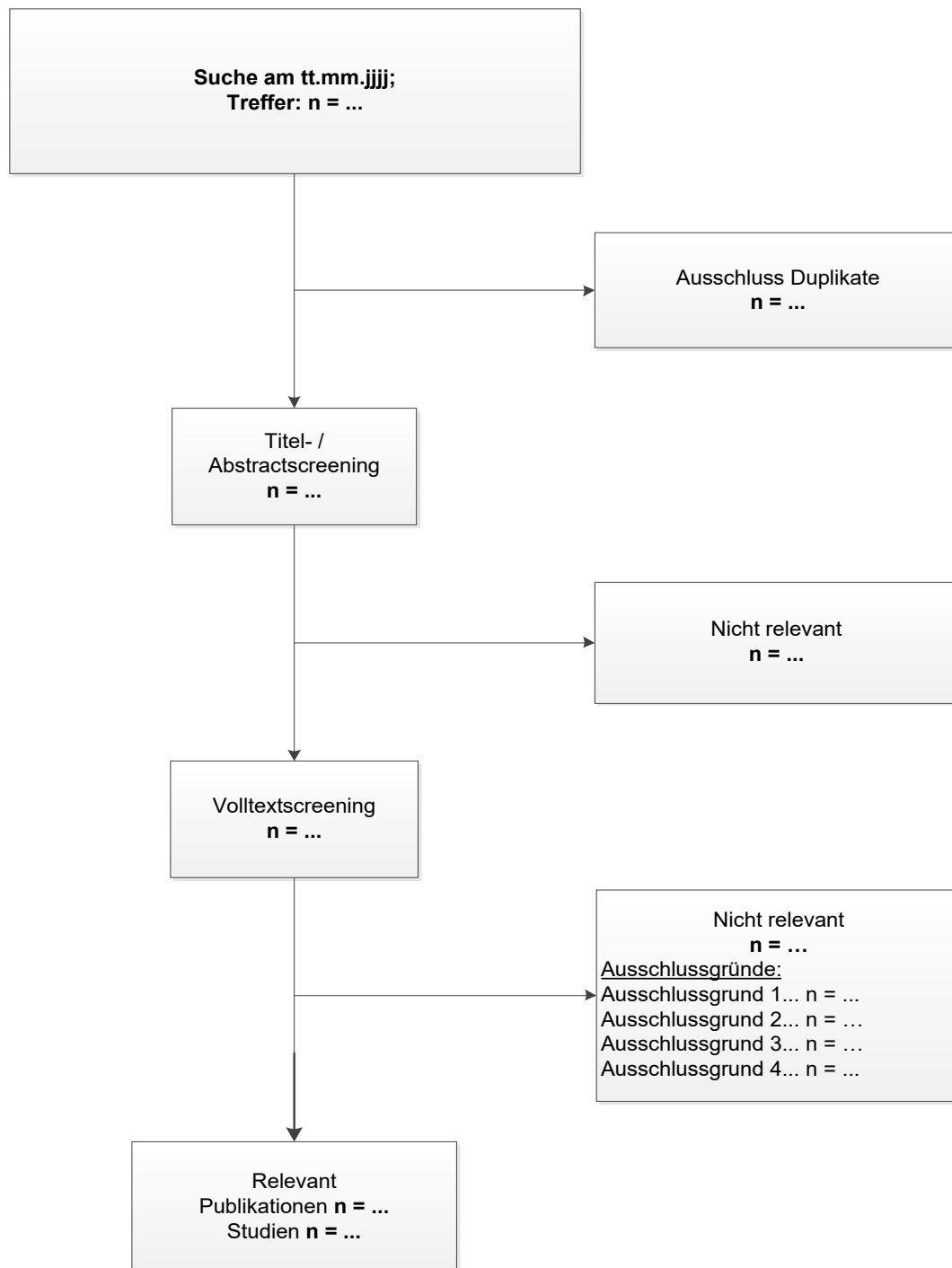


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 23. September 2025 durchgeführt und ergab insgesamt $n = 168$ Treffer, davon $n = 24$ Treffer in MEDLINE, $n = 87$ Treffer in Embase und $n = 57$ Treffer in Cochrane (Abbildung 4-3). Nach Ausschluss der Duplikate ($n = 58$) verblieben insgesamt $n = 110$ Treffer, die im Titel/Abstract von zwei unabhängigen Prüfern anhand vorab definierter Kriterien (siehe Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-2) gescreent wurden. Davon wurden $n = 75$ im Titel/Abstract Screening als nicht relevant eingeschätzt. Die verbleibenden $n = 35$ Treffer wurden im Volltext gescreent. Insgesamt wurden $n = 31$ der im Volltext gesichteten Treffer als nicht relevant eingeschätzt (siehe Anhang 4-C) und $n = 1$ Treffer war im Volltext nicht verfügbar und wurde daher ebenfalls ausgeschlossen. Insgesamt wurden $n = 3$ Treffer eingeschlossen.

Die Treffer umfassen eine Primärpublikation der Balance Studie [84] und zwei Registereinträge der gleichen Studie, welche über die Cochrane Library [85, 86] identifiziert wurden. Alle drei Treffer beziehen sich auf die Zulassungsstudie Balance und enthalten keine weiterführenden oder über den CSR hinausgehende Daten. Daher wird folgend primär der CSR der Balance Studie herangezogen.

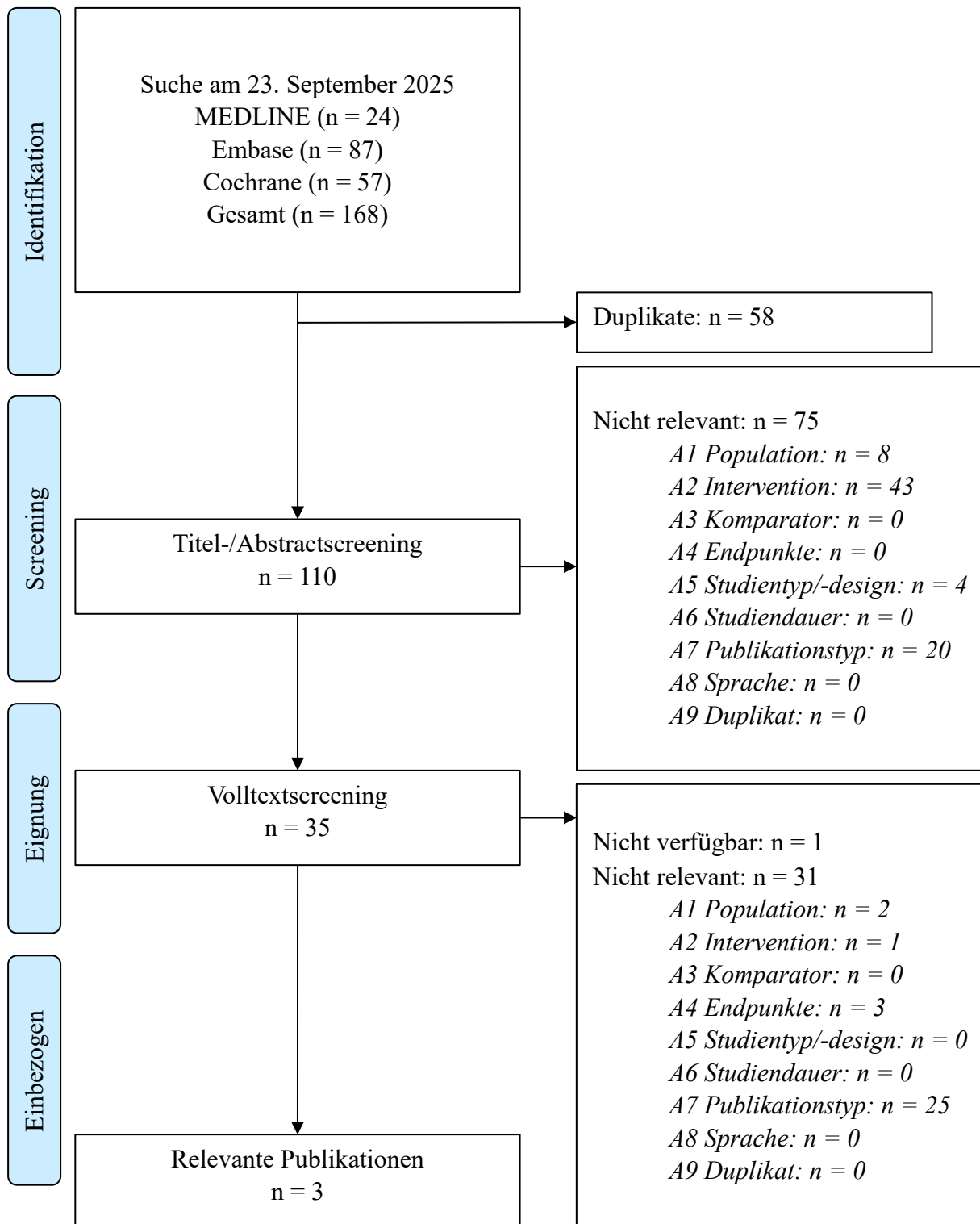


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche 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 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja vs. nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja vs. nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Balance	Clinical Trials.gov: NCT04568434 [87] EU-CTR / ICTRP: 2020-002536-67 [88, 89] OMON (via ICTRP): NL-OMON52139 [90]	Ja	Ja [84-86]	Abgeschlossen
^a Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) Abkürzungen: CTIS = Clinical Trials Information System; EU-CTR = EU Clinical Trials Register; ICTRP = International Clinical Trials Registry Platform; OMON = Overview of Medical Research in the Netherlands; RCT = randomisierte kontrollierte Studie				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Tabelle 4-7 bildet den Stand zum 23. September 2025 (ClinicalTrials.gov, EU-CTR, ICTRP) bzw. zum Stand 17. November 2025 (CTIS) ab.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja vs. nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja vs. nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja vs. nein)
Nicht zutreffend. Es wurden keine Treffer identifiziert.				
^a Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses Abkürzungen: RCT = randomisierte kontrollierte Studie				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Tabelle bildet den Stand zum 25. September 2025 ab.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. 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 gegebenenfalls 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.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja vs. nein)	gesponserte Studie ^b (ja vs. nein)	Studie Dritter (ja vs. nein)	Studienberichte (ja vs. nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja vs. nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja vs. nein [Zitat])
Olezarsen 80 mg vs. Placebo						
Balance	Ja	Ja	Nein	Ja [32-34]	Ja [85, 86, 88]	Ja [84-86]
^a Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch im Referenzverzeichnis aufgeführt werden. ^b Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. ^c Zitat der Studienregistereinträge sowie ^d Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses. Abkürzungen: RCT = randomisierte kontrollierte Studie						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Balance	RCT; multizentrisch, doppelblind, Placebo- kontrolliert	Erwachsene Patienten mit genetisch bestätigter FCS-Diagnose und einem Baseline Nüchtern-TG- Wert ≥ 880 mg/dL, stratifiziert nach einer bestätigten Vorgeschichte mit Pankreatitis innerhalb der letzten 10 Jahre vor dem Screening (Ja vs. Nein) und vorheriger Behandlung mit Volanesorsen (Ja vs. Nein).	Placebo (n = 23) Olezarsen 50 mg (n = 21) Olezarsen 80 mg (n = 22)	<i>Screening-Phase:</i> 4–8 Wochen (max.) <i>Run-in-Phase:</i> mind. 2 Wochen <i>Qualifizierungs- phase:</i> 2 Wochen <i>Behandlung:</i> 53 Wochen <i>Nachbeobachtung:</i> 13 Wochen <u>oder</u> Teilnahme an OLE-Studie (ISIS- 678354-CS13)	USA (9 Studienzentren) Kanada (3 Studien- zentren) Europa (16 Studien- zentren) UK (1 Studienzentrum) 18. November 2020 – 14. Juli 2023	Primärer Endpunkt: Mittlere prozentuale Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes von der Baseline zum primären Analysezeitpunkt (6 Monate) im Vergleich zu Placebo. Sekundäre und explorative Endpunkte Morbidität: • Mittlere prozentuale Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes im Vergleich zur Baseline nach 12 Monaten • Bestätigte AP-Ereignisse: ○ Ereignisrate der bestätigten AP ○ Inzidenz der bestätigten AP ○ Zeit bis zur ersten bestätigten AP • Krankenhausaufenthalte: ○ Hospitalisierungen aus

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						jeglichen Gründen ○ Besuche der Notaufnahme ○ Stationäre Tage • PGIC/PGIS • FCS-Symptoms Skala Gesundheitsbezogene Lebensqualität: • FCS-Impacts Skala • PROPr Sicherheit: • Gesamtraten der UE • Jegliche UE • Jegliche UE aufgetrennt nach maximalem Schweregrad • Jegliche SUE • UE von speziellem Interesse (AESI) • Andere UE von Interesse
Abkürzungen: AESI = adverse event of special interest; AP = akute Pankreatitis; FCS = familiäres Chylomikronämie-Syndrom; max = Maximum; OLE = Open Label Extension; PGIC = Patient Global Impression of Change Scale; PGIS = Patient Global Impression of Severity Scale; PROMIS = Patient Reported Outcomes Measurement Information System; PROPr = PROMIS Preference Scoring System; RCT = Randomisiert kontrollierte Studie; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TG = Triglycerid; UE = unerwünschtes Ereignis, UK = Vereinigtes Königreich; USA = Vereinigte Staaten von Amerika Quelle: CSR [32]						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	80 mg Olezarsen	50 mg Olezarsen	Placebo	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
Balance	80 mg Olezarsen (0,8 mL) subkutan injiziert alle 4 Wochen von Woche 1 bis 49 + Einhaltung einer Diät (≤ 20 g Fett pro Tag) und Vermeidung von Alkohol	50 mg Olezarsen (0,5 mL) subkutan injiziert alle 4 Wochen von Woche 1 bis 49 + Einhaltung einer Diät (≤ 20 g Fett pro Tag) und Vermeidung von Alkohol	Volumen entsprechend der Intervention (0,5 mL oder 0,8 mL) subkutan injiziert alle 4 Wochen von Woche 1 bis 49 + Einhaltung einer Diät (≤ 20 g Fett pro Tag) und Vermeidung von Alkohol	2-wöchige Diätstabilisierungs /Run In-Phase für Patienten, die nicht bereits eine stabile Diät einhalten, und eine etwa 2-wöchige Qualifizierungs- phase. Die Einnahme von Lipidsenkern als Begleitmedikation war erlaubt, wenn sie ≥ 4 Woche vor dem Screening stabil war und keine Dosisanpassung während der Studie erwartet wurde. Patienten ohne bestätigte Pankreatitis in der Anamnese oder ohne Anamnese innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening waren ebenfalls teilnahmeberechtigt, ihre Aufnahme wurde jedoch auf 35 % begrenzt.
Abkürzungen: RCT = randomisierte kontrollierte Studie Quelle: CSR [32]				

Tabelle 4-12: Patienteneinteilung auf Grundlage aller randomisierten Patienten in der zu bewertenden RCT – Balance Studie

Stratifizierungsfaktoren	Olezarsen 80 mg N = 22	Placebo N = 23
Bestätigte Pankreatitis Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening – n (%)		
Ja	17 (77,3 %)	15 (65,2 %)
Nein	5 (22,7 %)	8 (34,8 %)
Frühere Behandlung mit Volanesorsen – n (%)		
Ja	8 (36,4 %)	10 (43,5 %)
Nein	14 (63,6 %)	13 (56,5 %)
Stratifizierungsgruppen – n (%)		
Pankreatitis Vorgeschichte = Ja Frühere Volanesorsenbehandlung = Nein	10 (45,5 %)	9 (39,1 %)
Pankreatitis Vorgeschichte = Ja Frühere Volanesorsenbehandlung = Ja	7 (31,8 %)	6 (26,1 %)
Pankreatitis Vorgeschichte = Nein Frühere Volanesorsenbehandlung = Nein	4 (18,2 %)	4 (17,4 %)
Pankreatitis Vorgeschichte = Nein Frühere Volanesorsenbehandlung = Ja	1 (4,5 %)	4 (17,4 %)
Patienten, die die Behandlung abgebrochen haben – n (%)	3 (13,6 %)	1 (4,3 %)
Patienten, die in die OLE-Studie übergangen – n (%)	16 (72,7 %)	19 (82,6 %)
Patienten mit relevanter Protokollverletzung – n (%)	12 (54,5 %)	10 (43,5 %)
Abkürzung: OLE = Open Label Extension; RCT = randomisierte kontrollierte Studie Quelle: CSR Tabelle 14.1.1.2; Tabelle 14.1.2.1 [32]		

Tabelle 4-13: Exposition mit der Studienmedikation in der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (Safety Set)

Charakteristika	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Einhaltung der Behandlungsvorgaben ^a		
Mittelwert (SD; SEM)	96,16 (6,459; 1,377)	96,32 (11,331; 2,363)
Median (P25; P75)	100,00 (92,31; 100,00)	100,00 (100,00; 100,00)
Min; Max	78,4; 100,0	46,2; 100,0
Behandlungsdauer – Tage		
n	22	23
Mittelwert (SD; SEM)	323,4 (107,70; 22,96)	353,1 (35,86; 7,48)
Median (P25; P75)	364,0 (364,0; 366,0)	364,0 (362,0; 364,0)
Min; Max	28; 400	199; 368
Unterbrechung der Behandlung – n (%)		
Aufgrund von UE	3 (13,6 %)	3 (13,0 %)
Aufgrund von kalkulierten Unterbrechungen ^b	3 (13,6 %)	4 (17,4 %)
Dauer der Behandlungsunterbrechung ^c – Tage		
n	3	4
Mittelwert (SD; SEM)	33,3 (14,43; 8,33)	68,5 (82,40; 41,20)
Median (P25; P75)	25,0 (25,0; 50,0)	28,5 (25,0; 112,0)
Min; Max	25; 50	25; 192
Reduktion der Behandlungsdosis – n (%)	1 (4,5 %)	0
^a Die Bewertung der Einhaltung der Behandlungsvorgaben für Olezarsen erfolgte anhand der folgenden Formel: Tatsächliche injizierte Gesamtdosis (mg) × 100 / Erwartete zu verabreichende Gesamtdosis (mg). Für Placebo: Tatsächlich injiziertes Gesamtvolumen (mL) × 100 / Erwartetes zu verabreichendes Gesamtvolumen (mL). ^b ≥ 56 Tage zwischen aufeinanderfolgenden Dosen galten als Dosisunterbrechung. Die Anzahl der Tage der Dosisunterbrechung wurde vom Datum der vorherigen Dosisverabreichung bis zum Datum der unterbrochenen Dosisverabreichung minus 31 Tage (28 Tage plus 3 Tage Fenster) berechnet. ^c Die Dauer der Dosisunterbrechung des Patienten, berechnet als Summe der Tage aller Unterbrechungen für den Patienten. Dazu gehören auch die berechneten Dosisunterbrechungen. Abkürzungen: Min = Minimum; Max = Maximum; P25 = unteres Quartil; P75 = oberes Quartil; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SEM = Standardfehler des Mittelwerts; SD = Standardabweichung; UE = unerwünschtes Ereignis Quelle: CSR Tabelle 12 und 14.1.6 [32]		

Tabelle 4-14: Charakterisierung oder Studienpopulationen in der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population)

Charakteristikum	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Demographische Charakteristika zu Baseline		
Alter – Jahre		
Mittelwert (SD; SEM)	47,7 (13,30; 2,84)	44 (14,67; 3,06)
Median (P25; P75)	47 (38; 54)	46 (32; 55)
Min; Max	25;78	21; 69
Altersgruppe in Jahren – n (%)		
< 65 Jahre	20 (90,9 %)	20 (87 %)
≥ 65 Jahre	2 (9,1 %)	3 (13 %)
Geschlecht – n (%)		
Weiblich	11 (50 %)	12 (52,2 %)
Postmenopausal	4 (36,4 %)	4 (33,3 %)
Chirurgisch steril	5 (45,5 %)	3 (25 %)
Männlich	11 (50 %)	11 (47,8 %)
Gewicht – kg		
Mittelwert (SD; SEM)	68,447 (16,6512; 3,5500)	67, 827 (16,0854; 3,3540)
Median (P25; P75)	68,200 (59,700; 73,300)	64,700 (56,300; 77,700)
Min; Max	35,80; 112,70	44,00; 101,90
BMI – kg/m ²		
Mittelwert (SD; SEM)	25,10 (5,977; 1,274)	24,20 (4,121; 0,859)
Median (P25; P75)	23,48 (22,17; 28,09)	24,40 (21,54; 26,93)
Min; Max	14,9; 46,5	16,9; 31,5
Ethnische Herkunft – n (%)		
Hispanisch oder Latino	1 (4,5 %)	3 (13 %)
Nicht Hispanisch oder Latino	21 (95,5 %)	20 (87 %)
Rasse – n (%)		
Kaukasisch	17 (77,3 %)	22 (95,7 %)
Asiatisch	3 (13,6 %)	0
Hawaiianer oder andere Bewohner der Pazifikinseln	0	0
Andere	2 (9,1 %)	1 (4,3 %)
Region – n (%)		
Nordamerika (inkl. der USA)	8 (36,4 %)	12 (52,2 %)
Davon aus den USA	7 (31,8 %)	7 (30,4 %)
Europa (inklusive des UK)	14 (63,6 %)	11 (47,8 %)

Charakteristikum	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Land – n (%)		
Kanada	1 (4,5 %)	5 (21,7 %)
Frankreich	2 (9,1 %)	1 (4,3 %)
Italien	3 (13,6 %)	3 (13 %)
Niederlande	2 (9,1%)	1 (4,3 %)
Norwegen	1 (4,5 %)	0
Portugal	1 (4,5 %)	1 (4,3 %)
Slowakei	2 (9,1 %)	1 (4,3 %)
Spanien	2 (9,1 %)	3 (13 %)
Schweden	0	1 (4,3 %)
UK und Nordirland	1 (4,5 %)	0
USA	7 (31,8%)	7 (30,4 %)
Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline		
Nüchtern-TG-Wert – mg/dL		
Mittelwert (SD; SEM)	2.613,1 (1.498,96; 319,58)	2.595,7 (1.255,72; 261,84)
Median (P25, P75)	2.086,0 (1.778,0; 3.141,0)	2.493,0 (1.653,0; 3.605,0)
Min; Max	683; 6.898	334; 5.436
Nüchtern-TG-Wert – n (%)		
≤ 880 mg/dL ^a	1 (4,5 %)	2 (8,7 %)
≥ 880 mg/dL bis < 1.000 mg/dL	0	0
≥ 1.000 mg/dL bis < 2.000 mg/dL	9 (40,9 %)	7 (30,4 %)
≥ 2.000 mg/dL	12 (54,5 %)	14 (60,9 %)
Nüchtern-ApoC3 – mg/dL		
Mittelwert (SD; SEM)	27,542 (11,5699; 2,4667)	27,681 (11,7115; 2,4420)
Median (P25, P75)	28,425 (17,385; 35,210)	25,550 (20,465; 35,470)
Min; Max	9,94; 48,97	9,02; 55,26
Nüchtern-Chylomikron-TG-Wert – mg/dL		
Mittelwert (SD; SEM)	2.477,0 (2.123,40; 452,71)	2.268,7 (1.236,99; 257,93)
Median (P25, P75)	1.872,5 (1.272,0; 2.905,5)	1.958,0 (1.302; 3.320)
Min; Max	375; 9.867	227; 4.852
Diabetes Status – n (%)		
Nein	15 (68,2 %)	17 (73,9 %)
Typ I oder Typ II	7 (31,8 %)	6 (26,1 %)
Genetisches Testergebnis – n (%)		
Genetische Bestätigung von Funktionsverlust-Mutationen ^b	22 (100 %)	23 (100 %)
LPL		
Homozygot	10 (45,5 %)	16 (69,6 %)
Hemizygot	1 (4,5 %)	0
Compound-heterozygot	5 (22,7 %)	5 (21,7 %)
Doppelt heterozygot	1 (4,5 %)	0

Charakteristikum	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
APOA5		
Homozygot	1 (4,5 %)	1 (4,3 %)
Doppelt heterozygot	1 (4,5 %)	0
GPIHBP1		
Homozygot	1 (4,5 %)	1 (4,3 %)
LMF1		
Compound-heterozygot	1 (4,5 %)	0
APOC2		
Homozygot	2 (9,1 %)	0
Die Baseline für die Lipidmessungen war definiert als der Durchschnitt der Messung vor der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments am Tag 1 und der letzten Messung, die dem Tag 1 am nächsten lag (letzte Messungen in der Qualifizierungs- und Screening-Phase). Wenn eine der beiden Messungen fehlte, wurde die andere Messung als Baseline festgelegt. Bei der Bestimmung der Baseline wurden nur Messungen berücksichtigt, die im nüchternen Zustand vorgenommen wurden. ^a Das Einschlusskriterium „Nüchtern-TG-Werte ≥ 880 mg/dL“ wurde zum Datum des Screenings angewendet. Wenn der Nüchtern-TG-Wert < 880 mg/dL lag, wurden möglicherweise bis zu zwei zusätzliche Tests durchgeführt, wobei jeder einzelne Test zur Qualifizierung herangezogen wurde. Die Baseline wurde als Durchschnitt der Messung vor der Verabreichung am Tag 1 und der letzten Messung, die dem Tag 1 am nächsten lag (letzte Messungen aus dem Qualifizierungszeitraum und dem Screening-Zeitraum), vor der Verabreichung der ersten Dosis Olezarsen oder Placebo definiert. Da die Screening-Messung zeitlich vor der Baseline-Messung lag, ist es möglich, dass die Werte weniger Patienten zum Zeitpunkt des Screenings ≥ 880 mg/dL und zu Baseline < 880 mg/dL waren. ^b Die genetische Bestätigung erfolgte entweder durch ein positives Testergebnis des zentralen genetischen Labors oder, wenn das Testergebnis des zentralen genetischen Labors unbestimmt war, durch die Beurteilung eines Fachexperten. Abkürzungen: ApoA5 = Apolipoprotein A5; ApoC2 = Apolipoprotein C2, ApoC3 = Apolipoprotein C3; BMI = Body Mass Index; FAS = Full Analysis Set; GPIHBP1 = Glycosylphosphatidylinositol-verankertes High-Density-Lipoprotein-bindendes Protein 1; LMF1 = Lipase Maturation Faktor 1; LPL = Lipoproteinlipase; Min = Minimum; Max = Maximum; P25 = unteres Quartil; P75 = oberes Quartil; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SEM = Standardfehler des Mittelwerts; SD = Standardabweichung; TG = Triglycerid; UK = Vereinigtes Königreich; USA = Vereinigte Staaten von Amerika Quelle: CSR Tabelle 14.1.4.1 [32], Zusatzanalysen 2025 [47]		

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

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab

(das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Balance Studie

Studiendesign

Bei dieser Phase 3 Zulassungsstudie (ISIS 678354-CS3; Balance Studie) handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie zur Bewertung von Olezarsen zur Behandlung von FCS-Patienten [32]. Den Patienten wurde je nach zugeteilter Behandlungsgruppe über einen Zeitraum von 53 Wochen alle vier Wochen entweder 50 mg Olezarsen, 80 mg Olezarsen oder Placebo subkutan injiziert [32, 33]. Die Studie wurde an 29 Zentren in den Ländern durchgeführt. Neun der Studienzentren waren in den USA, drei in Kanada, ein in UK und 16 in Europa [32].

Die teilnahmeberechtigten Patienten nahmen an einer etwa 4-wöchigen, jedoch nicht länger als 8-wöchigen Screening Phase teil, die eine mindestens 2-wöchige Diätstabilisierungs- / Run-In-Phase für Patienten, die nicht bereits eine stabile Diät (≤ 20 g Fett pro Tag) einhielten, und eine etwa 2-wöchige Qualifizierungsphase, umfasste [32]. Nach der Qualifizierung wurden die in Frage kommenden Patienten nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1 der Kohorte A (50 mg Olezarsen) oder der Kohorte B (80 mg Olezarsen) zugewiesen (siehe Abbildung 4-4). Jede Kohorte wurde außerdem im Verhältnis 2:1 auf Gruppen randomisiert, die entweder die für die Kohorte vorgesehene Olezarsen Dosis oder eine entsprechende Menge Placebo erhielten [32].

Ein- und Ausschlusskriterien

Von 144 gescreenten Patienten, wurden 78 Patienten von der Studienteilnahme ausgeschlossen (siehe Abbildung 4-7). Schlussendlich wurden 66 Patienten in die Studie aufgenommen [32]. Die Randomisierung erfolgte durch ein Interactive Response Technology (IRT)-System, wobei kein Patient vor der Randomisierung und der Zuweisung einer eindeutigen Patienten-identifikationsnummer mit der Behandlung beginnen konnte [32]. Wesentliche Einschlusskriterien für die Aufnahme in die Studie waren neben einem Mindestalter von 18 Jahren, eine genetisch bestätigte FCS-Diagnose (Funktionsverlust von Typ 1 verursachenden Genen [wie *LPL*, *GPIHBP1*, *APOA5*, *APOC2*, *GPD1* oder *LMF1*]) und ein Nüchtern-TG-Wert ≥ 880 mg/dL (10 mmol/L) beim Screening [32]. Zusätzlich sollten teilnahmeberechtigte Patienten eine bestätigte Vorgeschichte mit Pankreatitis innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening vorweisen [32]. Hierbei wurde eine bestätigte AP als

dokumentierte Diagnose einer AP, einer Hospitalisierung oder einem Besuch in der Notaufnahme wegen starker Bauchschmerzen, die mit einer AP übereinstimmten und für die keine alternative Diagnose gestellt wurde, dokumentiert [32]. Patienten ohne bestätigte Pankreatitis in der Anamnese oder ohne dokumentierte Anamnese innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening waren ebenfalls teilnahmeberechtigt, ihre Aufnahme wurde jedoch auf 35 % begrenzt und betrug schlussendlich 28,8 % (bei 45 Patienten) [32]. Des Weiteren mussten die Patienten sich bereit erklären eine Diät mit ≤ 20 g Fett pro Tag einzuhalten [32].

Die Patienten wurden nach den folgenden Kriterien stratifiziert [32]:

- Bestätigte Vorgeschichte mit Pankreatitis innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening (Ja vs. Nein).
- Vorherige Behandlung mit Volanesorsen (Ja vs. Nein)

Behandlungsschema

Die Patienten in Kohorte A erhielten während der Wochen 1 bis 49 des 53-wöchigen Behandlungszeitraums einmal alle 4 Wochen 50 mg Olezarsen oder die entsprechende Menge Placebo (0,5 mL). Die Patienten in Kohorte B erhielten 80 mg Olezarsen oder die entsprechende Menge Placebo (0,8 mL) einmal alle 4 Wochen während der Wochen 1 bis 49 des 53-wöchigen Behandlungszeitraums (s. Abbildung 4-4) [32]. Die Ernährungsberatung begann am Anfang der Diätstabilisierungsphase und wurde während des gesamten Behandlungs- und Nachbeobachtungszeitraums in regelmäßigen Abständen durchgeführt [32]. Nach dem Besuch in Woche 53 konnten sich die in Frage kommenden Patienten für die Teilnahme an einer Open Label Extension (OLE)-Studie (ISIS-678354-CS13; siehe Abbildung 4-4) entscheiden [32]. Patienten, die nicht an der OLE-Studie teilnahmen, traten in die 13-wöchige Nachbeobachtungsphase ein (siehe Abbildung 4-4).

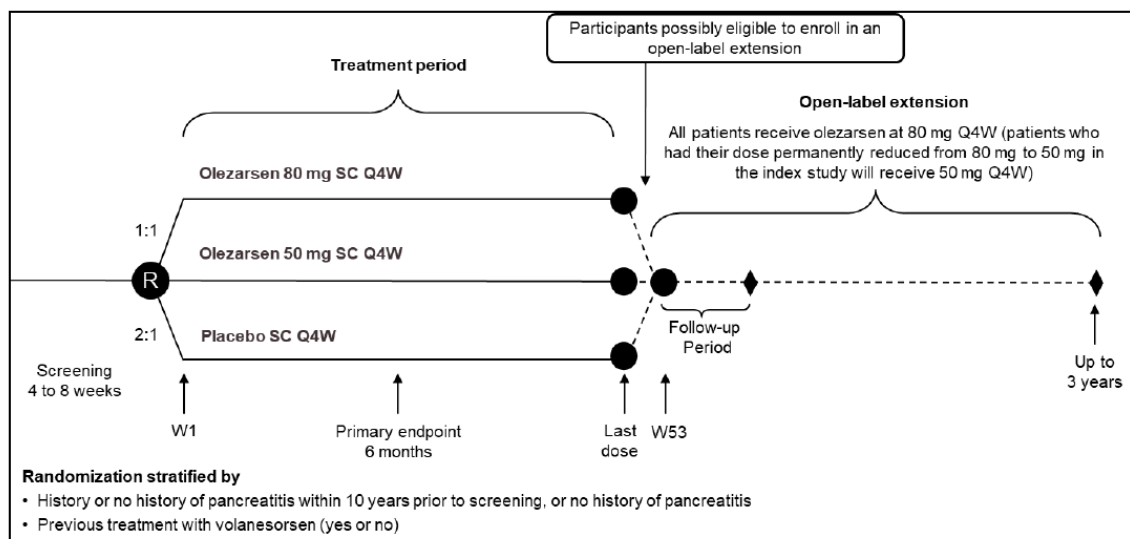


Abbildung 4-4: Studiendesign und Behandlungsschema der Balance Studie

Abkürzungen: Q4W = alle vier Wochen; R = Randomisierung; SC = subkutan; W = Woche; Quelle: Stroes, 2024 [84]

Während der Studie wurden etwa alle vier Wochen Blutchemie- und Lipid / Apolipoproteinproben entnommen, um die Wirkung von Olezarsen auf den Nüchtern-TG-Wert zu bewerten, wobei der primäre Endpunkt die Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes zu Monat 6 (Durchschnitt der Wochen 23, 25 und 27) im Vergleich zu Placebo gegenüber der Baseline war [32]. Zu den weiteren Wirksamkeitsuntersuchungen gehörte die Bewertung der Wirkung von Olezarsen auf die Serumkonzentrationen vom Apolipoprotein C3 (ApoC3), Apolipoprotein B-48 (ApoB-48) und Non-High-Density Lipoprotein-Cholesterin (Non-HDL-C) sowie die bestätigte Ereignisrate AP Episoden [32, 33].

Zu den Sicherheits- und Verträglichkeitsbewertungen gehörten UE, klinische Labortests, Elektrokardiogramme (EKG), die Einnahme von Begleitmedikamenten und die unabhängig bestätigte MACE-Ereignisrate für Olezarsen im Vergleich zu Placebo [32, 33].

Für die Studie wurden keine Zwischenanalysen geplant oder durchgeführt. Es wurde ein Data and Safety Monitoring Board (DSMB) zusammengestellt, um die während der Studie gesammelten Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten zu überprüfen [32]. Die AP- und MACE-Ereignisse wurden von unabhängigen Ausschüssen beurteilt, um eine genaue Berichterstattung über diese Ereignisse zu gewährleisten [32, 33]. Wenn an einem Prüfzentrum oder bei den mit diesem Zentrum verbundenen Patienten der klinischen Studie ein Notfall im Bereich der öffentlichen Gesundheit auftrat, wie z. B. eine Pandemie, waren während dieser Zeit Änderungen des Protokolls nach Ermessen des Prüfarztes zulässig, vorausgesetzt, dass alle ICH, GCP und erforderlichen behördlichen Anforderungen im Zusammenhang mit der Studie weiterhin eingehalten wurden [32, 33].

Folgetherapien nach Studienabbruch wurden in der RCT Balance nicht systematisch erfasst. Insgesamt brachen sechs Patienten die Behandlung frühzeitig ab (2 Patienten im 50 mg Olezarsen Arm, 3 Patienten im 80 mg Olezarsen Arm und ein Patient im Placebo Arm). Informationen zur Folgetherapie, bestehend aus einer einmaligen Adenosin Gabe zur Behandlung einer Tachykardie, liegen nur für einen Patienten aus dem 50 mg Arm vor.

Studienziel und patientenrelevante Endpunkte

Das Hauptziel der Balance Studie bestand darin, die Wirksamkeit von Olezarsen im Vergleich zu Placebo anhand der prozentualen Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes gegenüber der Baseline zu bewerten [32].

Der primäre Endpunkt war die mittlere prozentuale Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes gegenüber der Baseline zum primären Analysezeitpunkt (6 Monate) im Vergleich zu Placebo [32].

Der primäre Analysezeitpunkt lag hierfür im Monat 6 und wurde als Durchschnitt der Wochen 23, 25 und 27 definiert [32, 34]. Die primäre Endpunktfamilie umfasste die Analyse der mittleren prozentualen Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes gegenüber der Baseline zu Monat 6 zunächst für die Olezarsen 80 mg Gruppe, und, falls der Vergleich mit Placebo statistisch signifikant für die Olezarsen 80 mg Gruppe war, sollte die Analyse der mittleren prozentualen Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes gegenüber der Baseline zu Monat 6 für

die Olezarsen 50 mg Gruppe bestimmt werden [32, 34]. In diesem Nutzendossier werden nur die Ergebnisse für den Vergleich zwischen der Olezarsen 80 mg Gruppe und der Placebo Gruppe dargestellt, da diese Dosierung der Zulassung entspricht [2]. Der primäre Endpunkt *Nüchtern-TG-Werte* wird in diesem Dossier ergänzend dargestellt, da es sich um einen Laborparameter handelt.

Patientenrelevante Endpunkte, geordnet nach Dimensionen, umfassen:

Tabelle 4-15: Auflistung der in der RCT Balance erhobenen Endpunkte

Nutzendimension	Endpunkte
Mortalität ^a	Todesfälle werden im Rahmen der Sicherheit erhoben.
Morbidität	Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes im Vergleich zur Baseline
	Bestätigte AP-Ereignisse: - Ereignisrate der bestätigten AP - Inzidenz der bestätigten AP - Zeit bis zur ersten bestätigten AP
	Krankenhausaufenthalte: - Ereignisrate und Inzidenz der - Hospitalisierungen aus jeglichen Gründen - AP-assoziierte Hospitalisierungen - Besuche der Notaufnahme aus jeglichen Gründen - Jährliche Rate der - stationärer Tage - AP-assoziiierter stationärer Tage
	PGIC/PGIS
	FCS-bezogene Symptome
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	FCS-Impacts Skala
	PROPR
Sicherheit	Gesamtraten der UE ^b
	Jegliche UE
	Jegliche UE aufgetrennt nach maximalem Schweregrad
	Jegliche SUE
	UE von speziellem Interesse (AESI)
	Andere UE von Interesse
	UE nach SOC und PT für UE, die - bei ≥ 10 % (jegliche UE) in mind. einem Studienarm auftraten - bei ≥ 5 % (schwere UE, SUE) in mind. einem Studienarm auftraten

^a Kein präspezifizierter Endpunkt

^b Alle UE wurden als TEAE erfasst und nach MedDRA v. 26.0 kodiert. TEAE. Ein TEAE wurde definiert als jedes unerwünschte Ereignis, das bei oder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments auftrat oder sich verschlimmerte.

Abkürzungen: AESI = adverse event of special interest; AP = Akute Pankreatitis; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PGIC = Patient Global Impression of Change Scale; PGIS = Patient Global Impression of Severity Scale; PROMIS = Patient Reported Outcomes Measurement Information System; PROPr = PROMIS Preference Scoring System; PT = Preferred term; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE = treatment-emergent adverse event; TG = Triglycerid; UE = unerwünschtes Ereignis

Quelle: CSR [32]; Zusatzanalysen 2025 [47]

Datenanalyse

Alle Analysen waren in einem SAP präspezifiziert [32]. Post hoc Analysen wurden nur durchgeführt, um eine Quantifizierung des Zusatznutzens im Rahmen der vorliegenden Bewertung zu ermöglichen [47]. Weitere Informationen zum statistischen Vorgehen sind in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

Charakterisierung der Studienpopulation

Insgesamt 66 erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit genetisch bestätigtem FCS (identifiziert durch LoF-Varianten der Genmutationen [homozygot, compound-heterozygot oder doppelt-heterozygot] in *LPL* oder Genen, die die LPL-Funktion beeinflussen) mit einem Nüchtern-TG-Wert ≥ 880 mg/dL beim Screening, einer Vorgeschichte mit Pankreatitis innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening und der Bereitschaft, während der Studie eine Diät mit ≤ 20 g Fett pro Tag einzuhalten, wurden aufgenommen [32]. Insgesamt 65,5 % der Patienten im Placebo-Arm und 77,3 % der Patienten im Olezarsen-Arm hatten eine Pankreatitis Vorgeschichte (siehe Tabelle 4-12). Des Weiteren hatten 43,5 % der Patienten im Placebo-Arm und 36,4 % der Patienten im Olezarsen-Arm eine frühere Behandlung mit Volanesorsen (siehe Tabelle 4-12). Die Einnahme von Lipidsenkern war erlaubt [32]. Es wurden 23 Patienten in den Placebo-Arm und 22 Patienten in den Olezarsen 80 mg-Arm randomisiert [32].

Die demographischen Patientencharakteristika waren über beide Studienarme vergleichbar (siehe Tabelle 4-14). Das mittlere (SD) Alter der Patienten im Placebo-Arm betrug 44 (14,67) Jahre und die Patienten im Olezarsen-Arm waren 47,7 (13,30) Jahre alt. In beiden Studienarmen waren 20 Patienten (87 % im Placebo-Arm und 90,9 % im Olezarsen-Arm) unter 65 Jahre alt. Auch die Verteilung der Geschlechter war in beiden Studienarmen ausgeglichen (52,2 % Frauen im Placebo-Arm und 50 % im Olezarsen-Arm). In beiden Studienarmen war die Mehrzahl der Patienten weiß (95,7 % im Placebo-Arm und 77,3 % im Olezarsen-Arm).

Hinsichtlich der krankheitsspezifischen Charakteristika waren beide Studienarme ebenfalls vergleichbar. Im Placebo-Arm hatten 7 (30,4 %) der eingeschlossenen Patienten einen Baseline TG-Werte von ≥ 1.000 mg/dL bis < 2.000 mg/dL, während 14 (60,9 %) Patienten einen TG-Wert ≥ 2.000 mg/dL hatten, bis zu einem Maximum von 5.436 mg/dL. Im Olezarsen-Arm hatten 9 (40,9 %) der Patienten Baseline TG-Werte zwischen ≥ 1.000 mg/dL und < 2.000 mg/dL während 12 (54,5 %) Patienten TG-Werte ≥ 2.000 mg/dL hatten, bis zu einem

Maximum von 6.898 mg/ml (siehe Tabelle 4-14). Zwei (8,7 %) Patienten im Placebo-Arm und ein (4,5 %) Patient im Olezarsen-Arm hatten einen Baseline TG-Wert ≤ 880 mg/dL (siehe Tabelle 4-14). Da die Screening-Messung zeitlich vor der Baseline-Messung lag, ist es möglich, dass die TG-Werte weniger Patienten zum Zeitpunkt des Screenings ≥ 880 mg/dL und zu Baseline < 880 mg/dL waren. Der Nüchtern-TG-Wert der Patienten ($2.595,7$ mg/dL $\pm 1.255,72$ SD im Placebo-Arm und $2.613,1$ mg/dL $\pm 1.498,96$ SD im Olezarsen-Arm), der Apolipoprotein C3 Wert ($27,681$ mg/dL $\pm 11,7115$ SD im Placebo-Arm und $27,542$ mg/dL $\pm 11,5699$ SD im Olezarsen-Arm), wie auch der Nüchtern-Chylomikron-TG-Wert ($2.268,7$ mg/dL $\pm 1.236,99$ SD im Placebo-Arm und $2.477,0$ mg/dL $\pm 2.123,40$ SD im Olezarsen-Arm) waren in beiden Studienarmen vergleichbar. Des Weiteren hatte der Großteil der Patienten in beiden Studienarmen kein Diabetes (73,9 % im Placebo-Arm und 68,2 % im Olezarsen-Arm) und für alle Patienten (100 %) konnte die FCS-Diagnose genetisch bestätigt werden. Hierbei wurden die meisten Patienten durch eine LoF-Variante im *LPL*-Gen identifiziert (91,3 % im Placebo Arm und 77,27 % im Olezarsen-Arm, siehe Tabelle 4-14).

In der Gesamtschau zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen der Balance Studie in Bezug auf die untersuchten Patientenmerkmale.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulation in der Balance Studie umfasste erwachsene Patienten mit genetisch bestätigtem FCS, einem Nüchtern-TG-Wert ≥ 880 mg/dL und ein Großteil der Patienten wies eine Vorgeschichte mit Pankreatitis auf (65,2 % im Placebo-Arm und 77,3 % im Olezarsen-Arm). Somit entsprechen alle Patienten dem typischen Krankheitsbild von FCS mit einem damit einhergehenden hohen Risiko für Pankreatitis (siehe Modul 3A). Die Studie wurde an neun Studienzentren in den USA, drei in Kanada, einem in UK und 16 in Europa durchgeführt [32]. Zudem waren die Patienten vorwiegend weiß, was eine kaukasische Abstammung nahelegt (siehe Tabelle 4-14). Hinsichtlich der krankheitsspezifischen- und demografischen Charakteristika zu Baseline ist eine Übertragbarkeit demnach gegeben.

In der Gesamtschau ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext damit gegeben. Hinweise auf Einschränkungen liegen nicht vor.

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 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Balance	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Abkürzungen: RCT = randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-9 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene gemäß der in Tabelle 4-16 aufgeführten Aspekte bewertet und anhand des Bewertungsbogens aus Tabelle 4-78 in Anhang 4-F als niedrig eingeschätzt.

Bei der Studie Balance handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie an Patienten mit genetisch bestätigtem FCS [32]. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat durch einen unabhängigen externen Anbieter mittels IRT unter Berücksichtigung der definierten Stratifikationsfaktoren erzeugt; die verdeckte Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte anhand dieser Randomisierungslisten [32]. Patienten, Prüfarzte sowie das medizinische Personal waren bis zum Studienabschluss verblindet [32, 33]. Alle Patienten, die randomisiert wurden, gingen auch in die Analyse ein und somit ist das ITT-Prinzip erfüllt [32]; die Strategien zur Imputation fehlender Werte waren angemessen. Die Fallzahlschätzung ist adäquat, da sie auf realistischen Annahmen aus früheren Studien basiert und eine ausreichende statistische Aussagekraft (90 % Power) bei einem angemessenen α -Niveau von 0,05 aufweist [32-34]. Alle Analysen waren präspezifiziert oder wurden durchgeführt, um den Anforderungen des G-BA zu entsprechen [34, 47]. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrungsrelevante Aspekte liegen nicht vor.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Studie	Mortalität (Todesfälle)	Morbidität (Nüchtern-TG-Werte, AP-Ereignisse, Krankenhausaufenthalte, PGIC/PGIS, FCS-Symptoms)	Gesundheits-bezogene Lebensqualität (FCS-Impacts, PROPr)	Sicherheit: (UE)
Balance	Nein ^a	Ja	Ja	Ja
^a Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben und sind im Kapitel zur Sicherheit dargestellt. Abkürzungen: AP = akute Pankreatitis; FCS = familiäres Chylomikronämie-Syndrom; PGIC = Patient Global Impression of Change Scale; PGIS = Patient Global Impression of Severity Scale; PROMIS = Patient Reported Outcomes Measurement Information System; PROPr = PROMIS Preference Scoring System; RCT = randomisiert randomisierte Studie; TG = Triglycerid; UE = unerwünschte Ereignisse				

4.3.1.3.1 Endpunkt Morbidität: Nüchtern-TG-Werte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei 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 Metaanalyse 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 inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Spiegel 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 gegebenenfalls adjustiert wurde.

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (zum Beispiel zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Spiegel im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (zum Beispiel als

Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

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

irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

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

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOC und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

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

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

Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen 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 (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Nüchtern-TG-Werte – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
Balance	Erhebung Erhöhte TG-Werte im Blut sind eines der Hauptcharakteristika von FCS-Patienten und die Wahrscheinlichkeit, eine schwerwiegende Symptomatik wie z. B. eine Pankreatitis zu entwickeln, erhöht sich mit steigenden TG-Werten exponentiell [6-8]. Eine Senkung der TG-Werte stellt daher eines der wichtigsten Therapieziele bei FCS-Patienten dar [27]. Eine Reduktion der TG-Werte im Blut stellt somit ein unmittelbares Maß der Wirksamkeit von Olezarsen dar. Die Bestimmung der TG-Werte im Blut in der Balance Studie fand im Rahmen der Laboruntersuchungen statt [33]. Die Blutproben wurden nach einer Nüchternheit von mindestens 10 Stunden und vorzugsweise nicht mehr als 12 Stunden entnommen und von einem Zentrallabor analysiert [33]. Den Patienten war es erlaubt, während ihrer Nüchternheit ausreichend Wasser zu trinken, um eine Dehydration zu vermeiden [33]. Erhebungszeitraum Den Patienten wurden zu den folgenden Zeitpunkten ($\pm$ 3 Tagen) Blutproben entnommen [33]: • Während der Run-in Phase (Tag 4 bis 2 vor Behandlungsbeginn) • Während der Qualifikations-Phase (Tag 2 bis 1 vor Behandlungsbeginn) • Alle 4 Wochen von Studienwoche 1 (Behandlungsbeginn) bis Studienwoche 21 • Studienwoche 23, 25, 27 • Alle 4 Wochen von Studienwoche 29 bis Studienwoche 51 • Studienwoche 53 oder End-of-Treatment Statistische Analysen <u>Prozentuale Veränderung im Vergleich zu Baseline:</u> Die prozentuale Veränderung der Nüchtern-TG-Werte zu Monat 6 im Vergleich zu Baseline war der primäre Endpunkt der Balance Studie [32-34]. Die Analyse zu Monat 12 war ein sekundärer Endpunkt der Balance Studie [32]. Die primäre Analyse zur prozentualen Veränderung der Nüchtern-TG-Werte im Vergleich zu Baseline zum jeweiligen Analysezeitpunkt (Monat 6 bzw. Monat 12) war im SAP präspezifiziert und basiert auf der FAS-Population [32, 34]. Die Analyse wurde mittels eines ANCOVA Modells durchgeführt [32, 34]. Das Modell berücksichtigte die Behandlung und die beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein) als feste Effekte, sowie die den natürlichen Logarithmus der TG-Werte zu Baseline als Kovariate [32, 34]. Dargestellt wurden die LSM, sowie die LSM-Differenz [32]. Um einer möglichen Heterogenität der Varianz Rechnung zu tragen, wurden die 95 %-KI und p-Werte unter Verwendung des robusten Varianzschätzers nach der Methode von Bell und McCaffrey berechnet [32, 34]. Zusätzlich wurde post hoc SMD (Hedges' g) mit entsprechenden 95 % KI berechnet, um eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu ermöglichen [47]. Zusätzlich zum ANCOVA-Modell wurden deskriptive Verlaufsdaten dargestellt [32]. <u>Definition von Baseline:</u> Baseline war definiert als der Mittelwert der Messung vor der Verabreichung des Studienmedikaments an Tag 1 und der letzten nicht fehlenden Messung, die dem Tag 1 am nächsten liegt (letzte Messungen aus dem Qualifizierungszeitraum und dem Screening-Zeitraum), vor der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments [32, 34].

<u>Definition des Auswertungszeitpunktes:</u> Der primäre Analysezeitpunkt Monat 6 war definiert als Mittelwert der Wochen 23, 25 und 27 [32]. Der Analysezeitpunkt Monat 12 war definiert als Mittelwert der Wochen 51 und 53 [32]. Falls fehlenden Messungen, wurden jeweils die nicht-fehlenden Werte verwendet [32]. <u>Imputation fehlender Daten:</u> Fehlende Daten nach dem Tag der letzten Dosis für Patienten im Olezarsen-Arm wurden unter Verwendung des Washout-MI (J2R)-Ansatzes imputiert [32, 34]. Fehlende Daten vor der letzten Dosis oder für Patienten in der Placebo-Gruppe wurden unter der MAR-Annahme imputiert [32].
Abkürzungen: ANCOVA = Analysis of Covariance; FAS = Full Analysis Set; J2R = Jump to Reference; LSM = Least Squares Means; MAR = missing at random; MI = multiple Imputation; SAP = Statistical Analysis Plan; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SMD = Standardized mean difference; TG = Triglycerid Quelle: CSR [32]; SAP-Version 4.0 [34]; Zusatzanalysen 2025 [47]

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Nüchtern-TG-Werte 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
Balance	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Abkürzungen: ITT = Intention-to-treat; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; TG = Triglycerid						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Nüchtern-TG-Werte* der Studie Balance wird als niedrig eingestuft. Bei der Balance Studie handelt es sich um eine RCT, bei der sowohl der Prüfarzt, das medizinische Personal als auch die Patienten gegenüber der Behandlung verblindet waren [33]. Die FAS-Population entspricht der ITT-Population, daher ist das

ITT-Prinzip umgesetzt [32]. Die Analysen waren im SAP präspezifiziert [34]. Fehlende Werte wurden mittels Imputation ersetzt [34]. Post hoc Analysen wurden durchgeführt, um eine Quantifikation des Zusatznutzens gemäß den Kriterien des IQWiGs [36] zu ermöglichen. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Nüchtern-TG-Werte für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es werden die folgenden Analysen dargestellt:

- Prozentuale Veränderung im Vergleich zu Baseline – ANCOVA (Tabelle 4-20)
- Deskriptive Verlaufsdaten (Abbildung 4-5; Anhang 4-G Tabelle 4-79).

Prozentuale Veränderung im Vergleich zu Baseline – ANCOVA

Die prozentuale Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes gegenüber der Baseline zu Monat 6 und 12 werden in Tabelle 4-20 dargestellt.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Prozentuale Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes nach Monat 6 und Monat 12 im Vergleich zur Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population)

Studienarm	Baseline ^a Anzahl n Mittelwert (SD)	Analyse- zeitpunkt ^{b,c} Anzahl n Mittelwert (SD)	Prozentuale Änderung zu Baseline ^c Anzahl n LSM [95 % KI]	Olzearsen 80 mg vs. Placebo LSM-Differenz [95 % KI] ^d , p-Wert ^d	Olzearsen 80 mg vs. Placebo SMD [95 % KI]
Monat 6 ^b					
Olezarsen 80 mg (N = 22)	22 2.613,1 (1.498,96)	22 1.731,9 (1.204,26)	22 -31,99 [-49,031; -14,940]	-43,50 [-69,085; -17,921], p = 0,0009	-1,15 [-1,767, -0,527]
Placebo (N = 23)	23 2.595,7 (1.255,72)	23 2.641,3 (1.336,57)	23 11,52 [-5,321; 28,356]		
Monat 12 ^b					
Olezarsen 80 mg (N = 22)	22 2.613,1 (1.498,96)	22 1.589,9 (913,77)	22 -38,50 [-58,187; -18,815]	-59,39 [-90,663; -28,119], p = 0,0002	-1,36 [-2,018, -0,693]

Studienarm	Baseline ^a Anzahl n Mittelwert (SD)	Analyse- zeitpunkt ^{b,c} Anzahl n Mittelwert (SD)	Prozentuale Änderung zu Baseline ^c Anzahl n LSM [95 % KI]	Olezarsen 80 mg vs. Placebo LSM-Differenz [95 % KI] ^d , p-Wert ^d	Olezarsen 80 mg vs. Placebo SMD [95 % KI]
Placebo (N = 23)	23 2.595,7 (1.255,72)	23 2.959,0 (1.429,66)	23 20,89 [1,016; 40,764]		
^a Baseline war definiert als der Mittelwert der Messung vor der Verabreichung des Studienmedikaments an Tag 1 und der letzten nicht fehlenden Messung, die dem Tag 1 am nächsten liegt (letzte Messungen aus dem Qualifizierungszeitraum und dem Screening-Zeitraum), vor der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments [32, 34]. ^b Der primäre Analysezeitpunkt Monat 6 war definiert als Mittelwert der Wochen 23, 25 und 27 [32]. Der Analysezeitpunkt Monat 12 war definiert als Mittelwert der Wochen 51 und 53 [32]. Bei fehlenden Messungen wurden jeweils die nicht-fehlenden Werte verwendet [32]. ^c Fehlende Daten nach dem Tag der letzten Dosis für Patienten im Olezarsen-Arm wurden unter Verwendung des Washout-MI (J2R)-Ansatzes imputiert [32, 34]. Fehlende Daten vor der letzten Dosis oder für Patienten in der Placebo-Gruppe wurden unter der missing-at-random-(MAR-) Annahme imputiert [32]. Das ANCOVA-Modell berücksichtigte die Behandlung und die beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein) als feste Effekte, sowie die den natürlichen Logarithmus der TG-Werte zu Baseline als Kovariate [32, 34]. ^d Um einer möglichen Heterogenität der Varianz Rechnung zu tragen, wurden die 95 %-Konfidenzintervalle und p-Werte unter Verwendung des robusten Varianzschätzers nach der Methode von Bell und McCaffrey berechnet [32, 34]. Abkürzungen: ANCOVA = Analysis of Covariance; FAS = Full Analysis Set; J2R = Jump to Reference; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Means; MAR = Missing at Random; MI = Multiple Imputation; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SD = Standardabweichung; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz; TG = Triglycerid Quelle: Tabelle 14.2.1.1.1, Tabelle 14.2.2.1.1 [32]; Zusatzanalysen 2025 [47]					

Zum primären Auswertungszeitpunkt (Monat 6) wurde im LSM [95 % KI] im Olezarsen 80 mg-Arm eine Veränderung der Nüchtern-TG-Werte um -31,99 % [-49,031 %; -14,940 %] und im Placebo-Arm eine Erhöhung um 11,52 % [-5,321 %; 28,356 %] festgestellt (Tabelle 4-20). Dies entspricht einer statistischen signifikanten LSM-Differenz [95 % KI] von **43,50 %** [-69,085 %; -17,921 %] ($p = 0,0009$) und einer SMD [95 % KI] von **-1,15** [-1,767; -0,527]. Dies entspricht einem **erheblichen Zusatznutzen** zugunsten von Olezarsen zu **Monat 6**.

Der Nüchtern-TG-Wert sank im Olezarsen 80 mg-Arm bis Monat 12 weiter ab (LSM [95 % KI]: -38,50 % [-58,187 %; -18,815 %]), während sie im Placebo-Arm weiter anstiegen (LSM [95 % KI]: 20,89 % [1,016 %; 40,764 %]) (Tabelle 4-20). Diese LSM-Differenz [95 % KI] der prozentualen Veränderung zu Monat 12 im Vergleich zu Baseline von i. H. v. **-59,39 %** [-90,663 %; -28,119 %] war statistisch signifikant ($p = 0,0002$) und entspricht einer SMD [95 % KI] von **-1,36** [-2,018; -0,693]. Dadurch lässt sich ein **erheblicher Zusatznutzen** zugunsten von Olezarsen zu **Monat 12** ableiten.

Deskriptive Verlaufsdaten

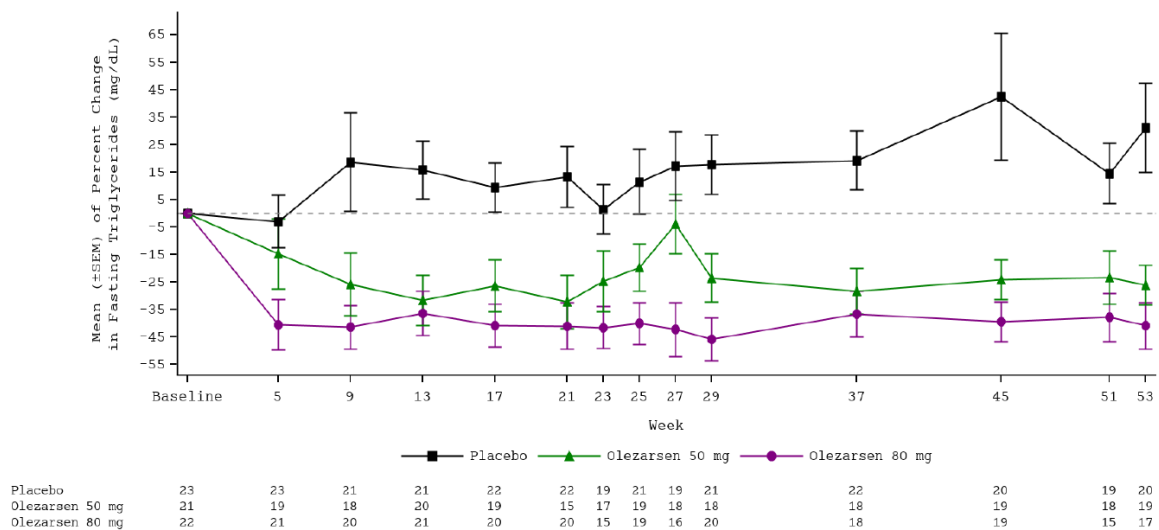


Abbildung 4-5: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Prozentuale Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes im Vergleich zur Baseline über die Zeit – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population)

Abkürzung: FAS = Full Analysis Set; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SEM = Standardfehler des Mittelwerts; TG = Triglycerid

Quelle: Abbildung 14.2.1.5 [32]

Die Behandlung mit Olezarsen 80 mg führt zu einer nachhaltigen Reduktion der Nüchtern-TG-Werte (Abbildung 4-5, siehe Tabelle 4-79 in Anhang 4-G). Der mittlere (SD) Nüchtern-TG-Wert des Olezarsen 80 mg-Arm zu Baseline betrug 2.613,1 (1.498,96) mg/dL und er wurde zu Monat 6 auf 1.633,9 (1.252,00) mg/dL bzw. zu Monat 12 auf 1.461,0 (890,68) mg/dL reduziert (siehe Tabelle 4-79 in Anhang 4-G). Währenddessen betrug der mittlere (SD) Nüchtern-TG-Wert des Placebo-Arms zu Baseline 2.595,7 (1.255,72) mg/dL und es wurde eine Erhöhung auf 2.605,6 (1.356,76) mg/dL zu Monat 6 und 2.823,8 (1.380,92) mg/dL zu Monat 12 beobachtet (siehe Tabelle 4-79 in Anhang 4-G).

Fazit

Der Nüchtern-TG-Wert stellt einen Laborparameter dar, der innerhalb dieses Dokuments ergänzend dargestellt wird, da er von hoher Bedeutung für die Patientenpopulation ist. Der hohe TG-Wert bei Patienten mit FCS stellt einen kausalen Risikofaktor und einen negativen Prognosefaktor für eine der schwersten und lebensbedrohlichsten Manifestationen der FCS-Erkrankung dar (siehe Modul 3) [15, 17-21]. Die Wahrscheinlichkeit, eine schwerwiegende Symptomatik, wie z. B. eine AP, zu entwickeln, erhöht sich mit steigenden TG-Werten exponentiell [19]. Eine Senkung der TG-Werte stellt daher eines der wichtigsten Therapieziele bei FCS-Patienten dar [21].

Olezarsen ist ein Antisense-Oligonukleotid, welches die Synthese des Apolipoprotein C3 (ApoC3) hemmt. Dadurch wird die inhibitorische Wirkung von ApoC3 auf die LPL-Aktivität verringert und der hepatische Abbau von TG-reichen Lipoproteinen gefördert (siehe Modul 2) [91-93]. Eine Reduktion der Nüchtern-TG-Werte im Blut stellt somit einen direkten Proof-of-Concept Nachweis der Wirksamkeit von Olezarsen dar.

Zu Monat 6 wurden die Nüchtern-TG-Werte durch eine Behandlung mit Olezarsen im Vergleich zu Placebo um -43,50 % reduziert. Die Ergebnisse zu Monat 12 bestätigen dieses Ergebnis (Olezarsen vs. Placebo: -59,39 %) und zeigen, dass die Behandlung hochwirkungsvoll und langanhaltend ist. Zudem kommt es durch die Reduktion der Nüchtern-TG-Werte zu einer starken Verringerung des Pankreatitis-Risikos im Vergleich zu Placebo, wie ebenso in Kapitel 4.3.1.3.2 bestätigt wird.

Basierend auf der SMD [95 % KI] (Olezarsen 80 mg vs. Placebo) i. H. v. **-1,15 [-1,767; -0,527]** zu Monat 6 und **-1,36 [-2,018; -0,693]** zu Monat 12 kann ein **erheblicher** Zusatznutzen zugunsten von Olezarsen 80 mg abgeleitet werden.

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

Eine Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, da nur eine bewertungsrelevante Studie vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.2 Endpunkt Morbidität: Bestätigte AP – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Bestätigte AP – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
Balance	Erhebung Alle während der Studie auftretenden unerwünschten Ereignisse, die mit einer AP übereinstimmen, wurden von einem verblindeten, unabhängigen Komitee gemäß der Atlanta-Klassifizierung der AP und wie in der wie in der Pancreatitis Adjudication Charter dargelegt, beurteilt [33, 34]. Diese Ereignisse wurden anhand der verschiedenen Kriterien in eine der folgenden Kategorien eingeteilt [34]: 1. dokumentierte AP 2. wahrscheinliche AP 3. mögliche AP 4. nicht bestätigt 5. keine Diagnose einer AP Für die Zwecke der Datenanalyse galten Ereignisse, die dokumentiert, wahrscheinlich oder möglich sind, als bestätigte AP [34]. Für jedes Ereignis wurde eine Liste erstellt, in der die Klassifizierungsergebnisse der einzelnen Bewerter und des endgültigen Bewertungsausschusses aufgeführt sind [34]. Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten und die Anzahl der Ereignisse innerhalb jeder Klassifikation, jeweils für jeden Bewerter und für den endgültigen Bewertungsausschuss, wurden zusammengefasst [34]. Darüber hinaus wurden die Anzahl und der Prozentsatz der Fälle angegeben, in denen die individuelle Einstufung des Ereignisses durch den Bewerter nicht übereinstimmt [34]. Darüber hinaus wurden Daten zu Episoden AP oder Verdacht auf Pankreatitis in den letzten 5 Jahren vor der Aufnahme in die Studie durch Einsehen der Krankenakte jedes Patienten gesammelt und diese Ereignisse ebenfalls bestätigt [34]. Erhebungszeitpunkte Es wurden alle bestätigten AP-Ereignisse, die zwischen Woche 1 (erste Dosis der Studienmedikation) und Woche 53 auftraten, ausgewertet. Statistische Analyse Alle Analysen basieren auf der FAS-Population [32, 34]. <u>Ereignisrate der bestätigten AP:</u> Die primäre Analyse des Endpunktes war laut SAP präspezifiziert als die Rate der bestätigten AP-Ereignisse von Woche 1 bis Woche 53 der gepoolten Olezarsen (50 mg + 80 mg) Arme vs. Placebo [32, 34]. Post hoc wurde die Analyse für die beiden Olezarsen Behandlungsarme getrennt vs. Placebo wiederholt, um eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu ermöglichen [47]. Zur Berechnung der Rate der bestätigten AP-Ereignisse wurde ein Negativ-Binomial-Modell mit der Behandlungsgruppe und der Vorbehandlung mit Volanesorsen (ja/nein) als Faktoren und der Anzahl an bestätigten AP-Ereignisse während der letzten 5 Jahre vor Studienbeginn

(entsprechend 1.826 Tage vor erster Dosis) als Kovariate verwendet [32, 34]. Der Logarithmus der Zeit in Jahren, die jeder Patient von Woche 1 bis Woche 53 beobachtet wurde, wurde als Offset-Variable verwendet [32, 34]. Anhand der Modelle wurden die LSM und der Standardfehler für jede Behandlungsgruppe sowie das MRR im Vergleich zum Placebo-Arm und die entsprechenden 95 % KI geschätzt [34]. Der p-Wert des Wald-basierten chi-Quadrat-Tests wurde ebenfalls angegeben [34].

Inzidenz der bestätigten AP:

Die Anzahl an Patienten mit ≥ 1 bestätigtem AP-Ereignis wurde berichtet [32]. Post hoc wurde das RR inkl. 95 % KI und p-Wert (CMH) berechnet, um eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu ermöglichen [47]. Die Analyse war stratifiziert für die beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein) [47].

Zeit bis zur ersten bestätigten AP:

Ad hoc wurde die Zeit bis zur ersten bestätigten AP ausgewertet [32]. Die Zeit bis zum ersten bestätigten AP-Ereignis wurde mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet. Da die mediane Zeit bis zum ersten bestätigten AP-Ereignis nicht erreicht wurde, wurde zudem die RMST (Restricted Mean Survival Time) bis zum ersten bestätigten AP-Ereignis berechnet [47]. RMST ist die Fläche unter der Kaplan-Meier-Überlebenskurve bis zum gemeinsamen Trunktionszeitpunkt τ (hier $\tau = 379$ Tage, definiert als kleinster maximaler Beobachtungszeitpunkt über alle Behandlungsarme). 95%-Konfidenzintervalle wurden aus der geschätzten Standardabweichung der RMST (auf Basis der Kaplan-Meier-Varianz) mittels Normalapproximation gebildet. Zum Vergleich der Zeit bis zur ersten bestätigten AP der Olezarsen Behandlungsarme vs. Placebo wurde ein stratifiziertes Cox-Modell mit den beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein) verwendet [47]. In das stratifizierte Cox-Modell wurde die Behandlung als fester Effekt einbezogen [47]. Angegeben wird das Hazard Ratio (HR) inkl. 95 % KI und der p-Wert (Mantel-Cox Log Rank-Test) [47].

Definition des Auswertungszeitpunktes:

Woche 53 ist definiert als Tag 379 (± 14) oder als der letzte Kontakt mit den Patienten innerhalb der Studie, je nachdem, was früher eintritt [34]. Bei Patienten mit interkurrenten Ereignissen vor Woche 53 wurde die Treatment Policy Strategy umgesetzt, und die AP-Ereignisse, die nach den interkurrenten Ereignissen aufgetreten sind, wurden weiterhin erfasst [34]. Alle bestätigten AP-Ereignisse, auch die nach den interkurrenten Ereignissen, wurden in die Analyse einbezogen [34]. Bei Patienten, die die Behandlung vorzeitig abgebrochen haben und vor Woche 53 aus der Nachbeobachtung ausgeschieden sind, wurde die Pankreatitis Ereignisrate im Analysemodell um die Dauer der Beobachtungszeit adjustiert.

Abkürzungen: AP = akute Pankreatitis; CMH = Cochrane-Mantel-Haenszel; FAS = Full Analysis Set; LSM = Least Squares Means; KI = Konfidenzintervall; MRR = Mean Rate Ratio; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RMST = Restricted Mean Survival Time; RR = relatives Risiko; SAP = Statistical Analysis Plan

Quelle: CSR [32]; SAP-Version 4.0 [34]; Zusatzanalysen 2025 [47]

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Bestätigte AP 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
Balance	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Abkürzungen: AP = akute Pankreatitis; ITT = Intention-to-treat; RCT = randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *bestätigte AP* der Studie Balance wird als niedrig eingestuft. Bei der Balance Studie handelt es sich um eine RCT, bei der sowohl der Prüfarzt, das medizinische Personal als auch die Patienten gegenüber der Behandlung verblindet waren [33]. Die Einstufung der AP-Ereignisse wurde durch ein verblindetes, unabhängiges Komitee anhand a priori definierter Kriterien durchgeführt [34]. Die FAS-Population entspricht der ITT-Population, daher ist das ITT-Prinzip umgesetzt [32]. Die Analysen waren im SAP präspezifiziert [34]. Post hoc Analysen wurden durchgeführt, um eine Quantifikation des Zusatznutzens gemäß den Kriterien des IQWiGs [36] zu ermöglichen. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es werden die folgenden Analysen dargestellt:

- Inzidenz und Ereignisrate der bestätigten AP (Tabelle 4-23)
- Ereigniszeitanalysen – Zeit bis zum ersten bestätigten AP-Ereignis (Tabelle 4-24, Abbildung 4-6)

Inzidenz und Ereignisrate der bestätigten AP-Ereignisse

Die Inzidenz und Ereignisrate der bestätigten AP über den Behandlungszeitraum hinweg werden in Tabelle 4-23 dargestellt.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Inzidenz und Ereignisrate bestätigter AP-Ereignisse – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population)

Analyse des Endpunktes	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)	Olezarsen vs. Placebo Effektmaß [95 % KI], p-Wert
Bis Monat 12 (Woche 53)			
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 AP-Ereignis – n (%)	1 (4,5 %)	7 (30,4 %)	RR ^a : 0,6834 [0,4911; 0,9509] p = 0,0094
Anzahl der AP-Ereignisse	1	11	
Gesamtzahl der Patientenzahre	20,3	22,9	
Mittlere (LSM) Ereignisrate / 100 Patientenzahre [95 % KI] ^b	4,93 [0,606; 40,159]	36,07 ^c [14,476; 89,853] ^c	MRR ^b : 0,14 [0,014; 1,318] p = 0,0852
Aufgrund eines Fehlers bei der Anzahl der gemeldeten bestätigten AP-Ereignisse im Olezarsen 80 mg-Arm, wurde zum Zeitpunkt des endgültigen Datenschnitts am 30. November 2023 eine Korrektur für dieses eine Ereignis vorgenommen (für Patienten, die nach dem Datenschnitt am 30. August 2023 in der Nachbeobachtung verblieben). Daher stammen die Daten für die bestätigten Pankreatitis Episoden vom Datenschnitt am 30. November 2023. ^a Das relative Risiko (RR) und p-Wert (CMH) wurden stratifiziert nach beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein). ^b Die mittlere Ereignisrate und das 95 % KI für jede Behandlungsgruppe, das Mean Rate Ratio (MRR) und das 95 % KI sowie der p-Wert wurden anhand eines Negativ-Binomial-Regressionsmodells geschätzt, wobei die Behandlungsgruppe und die vorherige Behandlung mit Volanesorsen (ja/nein) als Faktoren und die Anzahl der bestätigten AP-Ereignisse in den 5 Jahren vor der Aufnahme in die Studie als Kovariate dienen. Der Zeitraum von 5 Jahren vor der Aufnahme in die Studie erstreckt sich über 1826 Tage vor dem Datum der ersten Dosis bis zum Datum und zur Uhrzeit der ersten Dosis. Der Logarithmus der Zeit in Jahren, die jeder Patient von Woche 1 bis Woche 53 oder bis zum vorzeitigen Abbruch beobachtet wurde, wurde als Offset-Variable verwendet. Wenn das Negativ-Binomial-Regressionsmodell nicht konvergierte, wurde anstelle des Negativ-Binomial-Regressionsmodells ein Poisson-Regressionsmodell mit Pearson-Chi-Quadrat-Skalierung der Standardfehler verwendet, um eine mögliche Überdispersion zu berücksichtigen. Das Modell enthielt die gleichen Faktoren und Kovariaten wie das Negativ-Binomial-Regressionsmodell. Es wird der Wald Chi-Quadrat p-Wert angegeben. ^c Die dargestellte mittlere (LSM) Ereignisrate für Placebo weicht von den Angaben der Tabelle 14.2.2.5.2 im CSR, da in die hier dargestellten Analysen die beiden Olezarsen-Arme getrennt und nicht wie bei den			

Analysen im CSR als gepoolter Olezarsen (50 mg + 80 mg) Arm eingeschlossen wurden. Dadurch kommt es zu einer unterschiedlichen Anzahl an Behandlungsarmen, welche in das Negativ-Binomial-Regressionsmodell eingehen.

Abkürzungen: AP = akute Pankreatitis; CMH = Cochran–Mantel–Haenszel; CSR = klinischer Studienbericht; FAS = Full Analysis Set; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Means; MRR = Mean Rate Ratio; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko

Quelle: CSR Tabelle 14.2.2.5.2 [32], Zusatzanalysen 2025 [47]

Während des Behandlungszeitraums (Woche 1 bis Woche 53) trat bei einem (4,5 %) Patienten im Olezarsen 80 mg-Arm eine bestätigte AP auf (siehe Tabelle 4-23). Im Placebo Arm traten bei 7 (30,4 %) Patienten 11 Fälle von bestätigter AP auf. Basierend auf der Anzahl der Patienten mit ≥ 1 AP betrug das **RR [95 % KI] 0,6834 [0,4911; 0,9509]**. Somit traten im Olezarsen 80 mg-Arm bei signifikant weniger Patienten mind. eine bestätigte AP auf als im Placebo-Arm (**p = 0,0094**). Auch basierend auf der Anzahl an Ereignissen kann ein numerischer Vorteil zugunsten von Olezarsen verzeichnet werden (MRR [95 % KI]: 0,14 [0,014; 1,318], **p = 0,0852**) (siehe Tabelle 4-23).

Ereigniszeitanalyse – Zeit bis zum ersten bestätigten AP-Ereignis

Die Zeit bis zum ersten bestätigten AP-Ereignis pro Behandlungsarm während der Studie sind in Abbildung 4-6 dargestellt. In Tabelle 4-24 wird das HR der mittleren Zeit bis zum ersten AP-Ereignis dargestellt.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zum ersten bestätigten AP-Ereignisses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population)

Analyse des Endpunktes	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)	Hazard Ratio ^a [95 % KI], p-Wert ^b
Mediane Zeit bis zum ersten AP-Ereignis in Tagen	n.b. ^c	n.b. ^c	0,1040 [0,0128; 0,8472]
RMST [95% KI] Zeit bis zum ersten AP-Ereignis in Tagen ^d	377,84 [375,63; 380,05]	310,74 [259,53; 361,95]	p = 0,0097
^a Es wurde ein stratifiziertes Cox-Modell mit den beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein) und den Behandlungsarmen als kategoriale Variable. ^b Log Rank-Test (Mantel-Cox) ^c Die mediane Zeit bis zum ersten bestätigten AP-Ereignis wurde nicht erreicht. ^d RMST ist die Fläche unter der Kaplan–Meier–Überlebenskurve bis zum gemeinsamen Trunktionszeitpunkt τ (hier $\tau = 379$ Tage, definiert als kleinster maximaler Beobachtungszeitpunkt über alle Behandlungsarme). 95%-Konfidenzintervalle wurden aus der geschätzten Standardabweichung der RMST (auf Basis der KM-Varianz) mittels Normalapproximation gebildet. Anmerkungen zur Zensierung der Patienten: Olezarsen 80 mg Arm: 3 (13,6 %) Patienten brachen die Einnahme des Studienmedikaments ab (2 [9,1 %] aufgrund eines UE, 1 [4,5 %] Patient ist freiwillig aus der Studie ausgetreten). Keiner			

dieser Patienten hatte eine AP und sie wurden am Tag des Abbruchs der Studie zensiert.

- Placebo Arm: 1 (4,3 %) Patient brach die Studie aufgrund der Entscheidung des Prüfarztes ab. Dieser Patient hatte vor dem Abbruch eine AP und wurde mit dem Datum des Ereignisses in die Analyse einbezogen.

Patienten ohne Ereignisse und/oder Studienabbruch wurden am Ende der Behandlung zensiert. Dies entspricht 18 (81,8 %) Patienten im Olezarsen 80 mg-Arm und 16 (69,6 %) Patienten im Placebo Arm.

Abkürzungen: AP = akute Pankreatitis; FAS = Full Analysis Set; KI = Konfidenzintervall; KM = Kaplan-Meier; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RMST = Restricted Mean Survival Time; SD = Standardabweichung

Quelle: Zusatzanalysen 2025 [47]

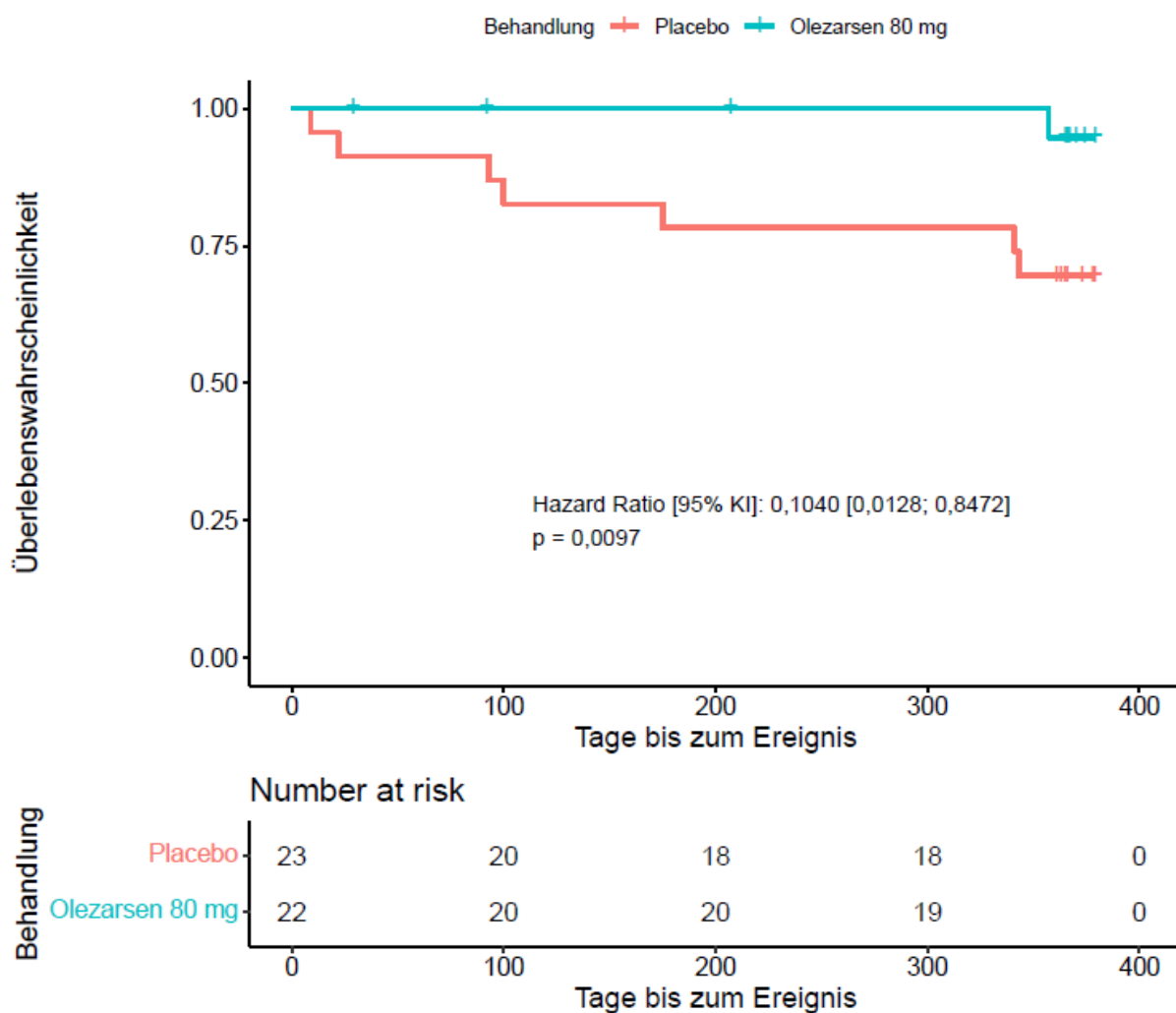


Abbildung 4-6: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zum ersten bestätigten AP-Ereignis – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population)

Die Patienten wurden zum Studienende oder zum Zeitpunkt des vorzeitigen Studienabbruchs (n = 3 im Olezarsen 80 mg-Arm) zensiert, wenn zuvor kein Ereignis aufgetreten ist. Das Hazard Ratio wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell berechnet, in das die Behandlung als fester Effekt und die Vorbehandlung mit Volanesorsen (Ja vs. nein) und die Pankreatitis-Historie (Ja vs. Nein) als Stratifikationsfaktoren eingingen. Dargestellt ist der p-Wert des Log-Rank-Tests. Anmerkungen zur

Zensurierung der Patienten: Im Olezarsen 80 mg Arm brachen 3 (13,6 %) Patienten die Einnahme des Studienmedikaments ab (2 [9,1 %] aufgrund eines UE, 1 [4,5 %] Patient ist freiwillig aus der Studie ausgetreten). Keiner dieser Patienten hatte eine AP und sie wurden am Tag des Abbruchs der Studie zensiert. Im Placebo Arm brach 1 (4,3 %) Patient die Studie aufgrund der Entscheidung des Prüfarztes ab. Dieser Patient hatte vor dem Abbruch eine AP und wurde mit dem Datum des Ereignisses in die Analyse einbezogen. Patienten ohne Ereignisse und/oder Studienabbruch wurden am Ende der Behandlung zensiert. Dies entspricht 18 (81,8 %) Patienten im Olezarsen 80 mg-Arm und 16 (69,6 %) Patienten im Placebo Arm.

Abkürzungen: AP = akute Pankreatitis; FAS = Full Analysis Set; KI = Konfidenzintervall; RCT = randomisierte kontrollierte Studie

Quelle: Zusatzanalysen 2025 [47]

Die Zeit bis zum ersten bestätigten AP-Ereignis war im Olezarsen-Arm signifikant länger als in dem Placebo-Arm (**HR [95 % KI]: 0,1040 [0,0128; 0,8472], p = 0,0097**) (siehe Abbildung 4-6, Tabelle 4-24).

Fazit

Die AP stellt eine schwerwiegende Komplikation dar, die sich klinisch vor allem durch starke abdominale Schmerzen manifestiert, mit einem hohen Risiko für Multiorganversagen und Tod einhergeht und häufig rezidiert [23]. Die Sterblichkeitsrate der HTG-bedingten Pankreatitis liegt mit 8 % über der Mortalitätsrate der nicht-HTG bedingten Pankreatitis [26]. Für Patienten stellen insbesondere die sehr starken Schmerzen, die bei AP auftreten, eine erhebliche Belastung dar [23, 52, 53]. FCS-Patienten beschreiben die Ereignisse als „schrecklich“, „furchtbar“, „unerträglich“ und „Qual“ [52]. In Übereinstimmung mit dem schweren Krankheitsbild erfordert eine AP häufig eine Hospitalisierung [23], wie ebenso in Abschnitt 4.3.1.3.3 bestätigt wird.

Im Vergleich zu Placebo führt Olezarsen 80 mg zu einer signifikanten Reduktion des bestätigten AP-Risikos, sowohl gemessen anhand der Anzahl an Patienten mit ≥ 1 Ereignis als auch an der Zeit bis zum ersten bestätigten AP-Ereignis. Auch basierend auf der Anzahl an Ereignissen kann ein numerischer Vorteil zugunsten von Olezarsen verzeichnet werden. Insgesamt ergibt sich daher basierend auf der Schwere der AP-Ereignisse ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß **beträchtlich**.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die

Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da nur eine bewertungsrelevante Studie vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.3 Endpunkt Morbidität: Krankenhausaufenthalte – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Krankenhausaufenthalte – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
Balance	Erhebung Es wurden alle während der Studie auftretenden Hospitalisierungen, Besuche der Notaufnahme sowie die Anzahl der stationären Tage erfasst [33, 34]. Eine Hospitalisierung wurde definiert als eine Einweisung von mehr als 24 Stunden in eine medizinische Einrichtung und gilt nicht immer als UE [33]. Erhebungszeitpunkte Es wurden alle Ereignisse, die zwischen Woche 1 (erste Dosis der Studienmedikation) und Woche 53 auftraten, ausgewertet. Statistische Analyse Alle Analysen basieren auf der FAS-Population [32, 34]. <u>Ereignisrate:</u> Die Analyse der Ereignisraten war ein explorativer Endpunkt der Balance Studie [32, 34]. Es wurde jeweils eine Rate der Hospitalisierung (jegliche Gründe) und eine Rate der Besuche der Notaufnahme berechnet [32, 34]. Post hoc wurde zudem die Rate der AP-assoziierten Hospitalisierungen analog zu den Hospitalisierungen (jegliche Gründe) berechnet [47]. Die Ereignisrate wird berechnet, indem die Anzahl der Ereignisse (Hospitalisierung oder Besuch in der Notaufnahme) mit 365,25 Tagen multipliziert und durch die Anzahl an Tagen während der Behandlungsphase des jeweiligen Patienten geteilt wird [34]. Laut SAP konnte ein Vergleich der Raten Olezarsen-Arme vs. Placebo mittels Negativ-Binomial-Modell durchgeführt werden, wenn dies von den vorhandenen Daten unterstützt wird [32, 34]. Zur Berechnung der Ereignisrate wurde ein Negativ-Binomial-Modell mit der Behandlungsgruppe und den beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein) als Faktoren verwendet [32, 34]. Der Logarithmus der Zeit in Jahren, die jeder Patient beobachtet wurde, wurde als Offset-Variable verwendet [32, 34]. Anhand der Modelle wurden die LSM und der Standardfehler für jede Behandlungsgruppe sowie das MRR im Vergleich zum Placebo-Arm und die entsprechenden 95 % KI geschätzt [32]. Der p-Wert des Wald-basierten chi-Quadrat-Tests wurde ebenfalls angegeben [32]. <u>Inzidenz der Ereignisse:</u> Die Anzahl an Patienten mit ≥ 1 Hospitalisierung (jegliche Gründe) und mit ≥ 1 Besuch in der Notaufnahme wurde berichtet [32, 34]. Post hoc wurde analog dazu die Anzahl an Patienten mit ≥ 1 AP-assoziiierter Hospitalisierung angegeben [47]. Weiterhin wurde post hoc das RR inkl. 95 % KI und p-Wert (CMH) berechnet, um eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu ermöglichen [47]. Die Analyse war stratifiziert für die beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein) [47].

Jährliche Rate der stationären Tage:

Die jährliche Rate der stationären Tage wird berechnet, indem die Anzahl der stationären Tage mit 365,25 Tagen multipliziert und durch die Anzahl an Tagen während der Behandlungsphase des jeweiligen Patienten geteilt wird [34].

Die jährliche Rate der stationären Tage der Olezarsen-Arme und des Placebo-Arms wurden mithilfe eines ANCOVA-Modells verglichen [32, 34]. Das Modell berücksichtigte die Behandlung und die beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein) als feste Effekte [32, 34]. Dargestellt wurden die LSM, sowie die LSM-Differenz, jeweils inkl. 95 % KI [32]. Zusätzlich wurde post hoc die SMD (Hedges' g) mit entsprechenden 95 % KI berechnet, um eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu ermöglichen [47].

Definition des Auswertungszeitpunktes:

Woche 53 ist definiert als Tag 379 (± 14) oder als der letzte Kontakt mit den Patienten innerhalb der Studie, je nachdem, was früher eintritt [34].

Abkürzungen: AP = akute Pankreatitis; CMH = Cochrane-Mantel-Haenszel; FAS = Full Analysis Set; LSM = Least Squares Means; KI = Konfidenzintervall; MRR = Mean Rate Ratio; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; SAP = Statistical Analysis Plan; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz; UE = unerwünschtes Ereignis

Quelle: CSR [32]; SAP-Version 4.0 [34]; Zusatzanalysen 2025 [47]

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Krankenhausaufenthalte 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
Balance	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Abkürzungen: ITT = Intention-to-treat; RCT = randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Krankenhausaufenthalte* der Studie Balance wird als niedrig eingestuft. Bei der Balance Studie handelt es sich um eine RCT, bei der sowohl der Prüfarzt, das medizinische Personal als auch die Patienten gegenüber der Behandlung verblindet waren [33]. Die FAS-Population entspricht der ITT-Population, daher ist das ITT-Prinzip umgesetzt [32]. Die Analysen waren im SAP präspezifiziert [34]. Post hoc Analysen wurden durchgeführt, um eine Quantifikation des Zusatznutzens gemäß den Kriterien des IQWiGs [36] zu ermöglichen. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es werden die folgenden Analysen dargestellt:

- Inzidenz und Ereignisrate der Krankenhausaufenthalte (Tabelle 4-27)
 - Jegliche Hospitalisierung (alle Gründe)
 - AP-assoziierte Hospitalisierung
 - Besuche in der Notaufnahme
- Jährliche Rate der stationären Tage (Tabelle 4-28)
 - Jährliche Rate jeglicher stationären Tage
 - Jährliche Rate AP-assoziiierter stationären Tage

Inzidenz und Ereignisrate der Krankenhausaufenthalte

Die Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Ereignis, die Inzidenz der Ereignisse, sowie die mittlere Ereignisrate der (AP-assoziierten) Krankenhausaufenthalte (Hospitalisierungen und Besuche der Notaufnahme) während des Behandlungszeitraums werden in Tabelle 4-27 dargestellt.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Inzidenz und Ereignisrate der Krankenhausaufenthalte – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population)

Analyse des Endpunktes	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)	Olezarsen vs. Placebo Effektmaß [95 % KI], p-Wert
Hospitalisierungen (jegliche Gründe)			
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Ereignis – n	3	9	RR ^a : 0,6639 [0,4165; 1,0583] p = 0,037
Anzahl der Ereignisse	3	17	
Gesamtzahl der Patientenjahre	20,3	22,9	
Mittlere (LSM) Ereignisrate / Patientenjahr [95 % KI] ^b	0,102 [0,0266; 0,3881]	0,559 [0,2609; 1,1965]	MRR ^b : 0,182 [0,0460; 0,7198] p = 0,0152
AP-assoziierte Hospitalisierungen			
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Ereignis – n	1	7	RR ^a : 0,6834 [0,4911; 0,9509] p = 0,009
Anzahl der Ereignisse	1	11	
Gesamtzahl der Patientenjahre	20,3	22,9	
Mittlere (LSM) Ereignisrate / Patientenjahr [95 % KI] ^b	4,91e ⁻⁰⁹ [2,220e ⁻¹⁶ ; Inf]	5,89E ⁻⁰⁸ [2,220e ⁻¹⁶ ; Inf]	MRR: 0,083 [0,0076; 0,9137] p = 0,0404
Besuche der Notaufnahme			
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Ereignis – n	2	8	RR ^a : 0,7030 [0,4990; 0,9902], p = 0,041
Anzahl der Ereignisse	3	10	
Gesamtzahl der Patientenjahre	20,3	22,9	
Mittlere (LSM) Ereignisrate / Patientenjahr [95 % KI] ^a	0,128 [0,0377; 0,4327]	0,400 [0,2003; 0,7988]	MRR ^b : 0,319 [0,0852; 1,1947], p = 0,0899
^a Das relative Risiko (RR) und p-Wert (CMH) wurden stratifiziert nach beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein). ^b Zur Berechnung der Ereignisrate wurde ein Negativ-Binomial-Modell mit der Behandlungsgruppe und den beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein) als Faktoren verwendet. Der Logarithmus der Zeit in Jahren, die jeder Patient beobachtet wurde, wurde als Offset-Variable verwendet. Anhand der Modelle wurden die kleinste quadratische mittlere Rate und der Standardfehler für jede Behandlungsgruppe sowie das			

Mean Rate Ratio (MRR) im Vergleich zum Placebo-Arm und die entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle geschätzt. Es wird der Wald Chi-Quadrat p-Wert angegeben.

Abkürzungen: AP = akute Pankreatitis; CMH = Cochran–Mantel–Haenszel; FAS = Full Analysis Set; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Means; MRR = Mean rate ratio; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko

Quelle: CSR Tabelle 14.2.4.5.1 [32], Zusatzanalysen 2025 [47]

Während des Behandlungszeitraums (Woche 1 bis Woche 53) wurden 3 Patienten des Olezarsen 80 mg-Arms insgesamt 3-mal hospitalisiert (jegliche Gründe), während 9 Patienten des Placebo-Arms insgesamt 17-mal hospitalisiert (jegliche Gründe) wurden (Tabelle 4-27). Dies entspricht einer statistisch signifikanten Reduktion des Hospitalisierungsrisikos unter Behandlung mit Olezarsen 80 mg im Vergleich zu Placebo um 33,6 % (**RR [95 % KI]: 0,6639 [0,4165; 1,0583], p = 0,037; MRR [95 % KI]: 0,182 [0,0460; 0,7198], p = 0,0152**) (siehe Tabelle 4-27).

Alle Patienten, die in Kapitel 4.3.1.3.2 ≥ 1 bestätigte AP hatten, wurden ebenso ≥ 1 -mal hospitalisiert. Daraus ergibt sich eine statistisch signifikante Reduktion des AP-assoziierten Hospitalisierungsrisikos unter Behandlung mit Olezarsen 80 mg im Vergleich zu Placebo um 31,7 % (**RR [95 % KI]: 0,6834 [0,4911; 0,9509], p = 0,009; MRR [95 % KI]: 0,083 [0,0076; 0,9137], p = 0,0404**) (Tabelle 4-27).

Unter Olezarsen 80 mg mussten im Vergleich zu Placebo signifikant weniger Patienten die Notaufnahme besuchen (**RR [95 % KI]: 0,7030 [0,4990; 0,9902], p = 0,041; MRR [95 % KI]: 0,319 [0,0852; 1,1947], p = 0,0899**) (Tabelle 4-27).

Jährliche Rate der stationären Tage

Die jährliche Rate der (AP-assoziierten) stationären Tage, inklusive Mittelwert, Median sowie Minimum und Maximum der Anzahl der stationären Tage werden in Tabelle 4-28 dargestellt.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Jährliche Rate der stationären Tage – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population)

Analyse des Endpunktes	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)	Olezarsen vs. Placebo LSM-Differenz ^b [95 % KI], p-Wert	Olezarsen vs. Placebo SMD [95 % KI]
Jährliche Rate stationärer Tage				
Anzahl Patienten mit Wert – n	22	23		
Mittelwert (SD; SEM) ^a	1,051 (3,7491; 0,7993)	6,566 (15,3500; 3,2007)		
Median (P25; P75) ^a	0,000 (0,000, 0,000)	0,000 (0,000; 5,798)		
Min; Max ^a	0,00; 17,35	0,00; 66,05		
LSM [95 % KI] ^b	-0,388 [-4,6316; 3,8556]	5,789 [1,8335; 9,7440]	-6,177 [11,7492; -0,6044] p = 0,0304	-0,480 [-1,073; 0,113]
Jährliche Rate AP-assoziiierter stationärer Tage				
Anzahl Patienten mit Wert – n	22	23		
Mittelwert (SD; SEM) ^a	0,788 (3,698; 0,788)	5,099 (11,998; 2,502)		
Median (P25; P75) ^a	0 (0; 0,000)	0 (0; 3,006)		
Min; Max ^a	0; 7,730	0; 45,031		
LSM [95 % KI] ^b	-0,473 [-3,8307; 2,8840]	4,417 [1,2882; 7,5467]	-4,891 [-9,2995; -0,4821] p = 0,0303	-0,473 [-1,065; 0,120]
^a Die jährliche Rate der stationären Tage wird berechnet, indem die Anzahl der stationären Tage mit 365,25 Tagen multipliziert und durch die Anzahl an Tagen während der Behandlungsphase des jeweiligen Patienten geteilt wird. ^b Das ANCOVA-Modell berücksichtigte die Behandlung und die beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein) als feste Effekte. Abkürzungen: AP = akute Pankreatitis; ANCOVA = Analysis of Covariance; FAS = Full Analysis Set; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Means; Max = Maximum; Min = Minimum; P25 = unteres Quartil; P75 = oberes Quartil; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SD = Standardabweichung; SEM = Standardfehler des Mittelwerts; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz; Quelle: CSR Tabelle 14.2.4.5.1 [32]; Zusatzanalysen 2025 [47]				

Patienten des Olezarsen 80 mg-Arms verbrachten im Mittel (SD) 1,051 (3,7491) Tage in stationärer Behandlung, während Patienten des Placebo-Arms 6,566 (15,35) Tage stationär behandelt wurden. Dies resultiert in einer statistisch signifikanten LSM-Differenz von -6,177 Tagen (95 % KI: [11,7492; -0,6044]; $p = 0,0304$; SMD [95 % KI]: -0,480 [-1,073; 0,113]) (Tabelle 4-28). Die jährliche Rate AP-assoziiierter stationärer Tage lag im Olezarsen 80 mg-Arm im Mittel (SD) bei 0,788 (3,698) Tagen und 5,099 (11,998) Tagen im Placebo-Arm (Tabelle 4-28). Dies resultiert in einer statistisch signifikanten LSM-Differenz von -4,891 Tagen (95 % KI: [-9,2995; -0,4821]; $p = 0,0303$; SMD [95 % KI]: -0,473 [-1,065; 0,120]; siehe Tabelle 4-28).

Fazit

Hospitalisierungen sind mit einer schwerwiegenden Verschlechterung des Gesundheitszustandes des Patienten gleichzusetzen.

Unter der Behandlung mit Olezarsen konnte im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Reduktion des Hospitalisierungsrisikos sowie des Risikos einer AP-assoziierten Hospitalisierung (Tabelle 4-27) festgestellt werden. Zudem mussten unter Olezarsen im Vergleich zu Placebo signifikant weniger Patienten die Notaufnahme besuchen (Tabelle 4-27). Die Anzahl der stationären Tage pro Jahr und der AP-assoziierten stationären Tage pro Jahr konnte weiterhin signifikant reduziert werden. Insgesamt ergibt sich daher basierend auf den Konfidenzintervallen der Effektschätzer und der Schwere der Ereignisse ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß **beträchtlich**.

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da nur eine bewertungsrelevante Studie vorliegt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In Deutschland werden aufgrund von Hyperchylomikronämie (ICD-10 E78.3) und Pankreatitis (ICD-10 K86.18, K85.00, K85.01, K85.80, K85.81, K86.11, K85.90, K85.91) regelhaft Hospitalisierungen mit einer durchschnittlichen Liegedauer von 8 Tagen verzeichnet [94]. Dies

zeigt, dass eine AP ein schwerwiegendes Ereignis ist, für das oftmals eine stationäre Behandlung erforderlich ist. Regionale Unterschiede bei Hospitalisierungen in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext sind nicht zu erwarten, da in der Balance Studie eine Hospitalisierung als eine Einweisung von mehr als 24 Stunden in eine medizinische Einrichtung definiert wurde [33]. Somit ist davon auszugehen, dass Hospitalisierungen in jedem Fall schwerwiegender Natur waren. Weitere Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.4 Endpunkt Morbidität: Globale Einschätzung der Veränderung und der Schwere durch den Patienten (PGIC/PGIS) – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: PGIC/PGIS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
Balance	Erhebung Die Patient Global Impression of Change (PGIC) und Patient Global Impression of Severity (PGIS) Skalen sind validierte und etablierte Instrumente zur Selbsteinschätzung durch den Patienten [64, 65]. Die PGIS-Skala fragt die Schwere des FCS-Syndroms ab (skaliert in: keine = 0, leicht = 1, mäßig = 2, schwer = 3 und sehr schwer = 4) [33]. Die PGIC-Skala fragt die Veränderung des FCS seit Behandlungsbeginn ab (skaliert in: viel besser = 1, etwas besser = 2, keine Veränderung = 3, etwas schlechter = 4 und viel schlechter = 5) [33]. Erhebungszeitpunkte Die PGIS-Skala wurde zu folgenden Zeitpunkten erhoben [33]: • Alle 4 Wochen von Studienwoche 1 (Baseline) bis Studienwoche 21 • Studienwoche 23, 25, 27 • Alle 4 Wochen von Studienwoche 29 bis Studienwoche 51 • Studienwoche 53 oder End-of-Treatment Die PGIC-Skala wurde zu Monat 6 (Mittelwert aus Woche 23, 25, 27) und zu Monat 12 (Mittelwert aus Woche 51, Woche 53) ausgewertet [33]. Eine Erhebung der PGIC-Skala zur Baseline ist nicht möglich, da sie die Veränderung im Vergleich zu Baseline, nicht jedoch den Zustand zu Baseline beschreibt. Statistische Analyse Die Analysen der PGIC- und PGIS-Skalen waren explorative Endpunkte in der Balance Studie [32, 34]. Alle Analysen basieren auf der FAS-Population [32, 34]. Die Antworten der Patienten werden auf eine Skala von 0–4 für die PGIS-Skala und 0–5 für die PGIC-Skala (siehe oben) transformiert, wobei höhere Werte für einen schlechteren Gesundheitszustand stehen [34]. Die numerischen Skalen wurden anschließend verwendet um die Mittelwerte zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt (Woche 23, 25 und 27 für Monat 6; Woche 51 und Woche 53 für Monat 12) zu errechnen [34]. Die numerischen Werte wurden zudem deskriptiv zusammengefasst [32]. <u>Responder-Analysen zur Verbesserung:</u> Die PGIS-Skala wurde folgendermaßen kategorisiert [32, 34]: • verbessert (definiert als Veränderung im Vergleich zu Baseline < 0) • nicht verbessert (definiert als Veränderung im Vergleich zu Baseline ≥ 0)

Die PGIC-Skala wurde folgendermaßen kategorisiert [32, 34]:

- verbessert
 - viel verbessert (definiert als Score $< 1,5$)
 - leicht verbessert (definiert als Score von 1,5 bis $< 2,5$)
- verschlechtert
 - leicht verschlechtert (definiert als Score von 3,5 bis $< 4,5$)
 - viel verschlechtert (definiert als Score $\geq 4,5$)

Die Patienten mit Verbesserung wurden unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells mit der Behandlungsgruppe und den beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein) als Faktoren und dem PGIS-Baseline-Score als Kovariate analysiert [32, 34]. Ausgegeben wurde das OR mit 95 % KI und p-Wert [32].

Zusätzlich wurde post hoc das RR inkl. 95 % KI und p-Wert (CMH) berechnet, um eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu ermöglichen [47]. Die Analysen waren stratifiziert für die beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein) [47]. Es fand keine Imputation fehlender Werte statt [47].

Definition des Auswertungszeitpunktes:

Monat 6 war definiert als Mittelwert der nicht-fehlenden Werte der Wochen 23, 25 und 27 [32, 34]. Monat 12 war definiert als Mittelwert der nicht-fehlenden Werte der Wochen 51 und 53 [32, 34].

Abkürzungen: CMH = Cochran–Mantel–Haenszel; FAS = Full Analysis Set; FCS = familiäres Chylomikronämie-Syndrom; KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; PGIC = Patient Global Impression of Change Scale; PGIS = Patient Global Impression of Severity Scale; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko;

Quelle: CSR [32]; SAP-Version 4.0 [34]; Zusatzanalysen 2025[47]

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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Globale Einschätzung der Veränderung und der Schwere durch den Patienten (PGIC/PGIS) 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
Balance	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
Abkürzungen: ITT = Intention-to-treat; PGIC = Patient Global Impression of Change Scale; PGIS = Patient Global Impression of Severity Scale; RCT = randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *PGIC/PGIS* der Studie Balance wird als hoch eingestuft. Bei der Balance Studie handelt es sich um eine RCT, bei der sowohl der Prüfarzt, das medizinische Personal als auch die Patienten gegenüber der Behandlung verblindet waren [33]. Die Analyse des Endpunkts war auf Patienten der ITT-Population beschränkt, die Angaben für den Endpunkt gemacht haben [32]. Die Rücklaufquoten der Fragebögen waren zu allen ausgewerteten Zeitpunkten $\geq 70\%$. Jedoch gingen nicht zu jedem Zeitpunkt Daten von $> 95\%$ der ITT-Population in die Analysen ein (Veränderung zu Baseline in Monat 6: 77,3–86,4 % im Olezarsen 80 mg-Arm und 87,0–95,7 % im Placebo-Arm; Monat 12: 72,7 % im Olezarsen 80 mg-Arm und 82,6–91,3 % im Placebo-Arm). Daher ist das ITT-Prinzip nicht erfüllt. Die Analysen waren im SAP präspezifiziert [34]. Post hoc Analysen wurden durchgeführt, um eine Quantifizierung des Zusatznutzens gemäß den Kriterien des IQWiGs [36] zu ermöglichen. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: PGIC/PGIS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es werden die folgenden Analysen dargestellt:

- Patienten mit Verbesserung
 - PGIC (Tabelle 4-31)
 - PGIS (Tabelle 4-32)
- Deskriptive Daten zu dem Gesamtscore, inklusive aller Rücklaufquoten werden in Anhang 4-G dargestellt.
 - PGIC (Tabelle 4-80)
 - PGIS (Tabelle 4-81)

Globale Einschätzung der Veränderung durch den Patienten – Patienten mit Verbesserung

Die Beurteilung der Patienten hinsichtlich der Veränderung der Krankheitslast unter der Behandlung mit Olezarsen, die Anzahl der Patienten mit berichteter Verbesserung sowie das OR und RR sind in Tabelle 4-31 dargestellt.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: PGIC – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population; beobachtete Fälle)

Analyse des Endpunktes	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)	Olezarsen vs. Placebo OR ^a [95 % KI], p-Wert	Olezarsen vs. Placebo RR ^b [95 % KI], p-Wert
Monat 6^c				
Anzahl Patienten mit Angabe – n (%) ^d	19 (86,4 %)	22 (95,7 %)		
Verbessert ^e – n (%) ^f	15 (78,9 %)	9 (40,9 %)	4,86 [1,08; 21,90], p = 0,0393	RR: 2,8862 [1,0150; 8,2071] iRR: 0,3465 [0,1218; 0,9852] p = 0,018
Nicht verbessert ^g – n (%) ^f	4 (21,1 %)	13 (59,1 %)	n.b.	n.b.
Monat 12^c				
Anzahl Patienten mit Angabe – n (%)	16 (72,7 %)	21 (91,3 %)		
Verbesserte – n (%) ^f	8 (50,0 %)	4 (19,0 %)	3,44 [0,78; 15,18], p = 0,1026	RR: 1,7506 [0,9328; 3,2855] iRR: 0,5712 [0,3044; 1,0720], p = 0,038
Nicht verbessert ^g – n (%) ^f	8 (50,0 %)	17 (81,0 %)	n.b.	n.b.
^a Die Patienten mit Verbesserung wurden unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells mit der Behandlungsgruppe und den beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein) als Faktoren und dem PGIS-Baseline-Score als Kovariate analysiert. ^b Das relative Risiko (RR) und p-Wert (CMH) wurden stratifiziert nach beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein). Es fand keine Imputation fehlender Werte statt. ^c Monat 6 stellt den Mittelwert aus Woche 23, 25, und 27 und Monat 12 den Mittelwert aus Woche 51 und 53 dar.				

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

Analyse des Endpunktes	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)	Olezarsen vs. Placebo OR ^a [95 % KI], p-Wert	Olezarsen vs. Placebo RR ^b [95 % KI], p-Wert
^d Die Prozentzahlen basierten auf der Gesamtanzahl der Patienten in jedem Studienarm. ^e Eine Verbesserung schloss die zwei folgenden Kategorien ein: viel besser [PGIC-Score < 1,5], etwas besser [PGIC-Score von 1,5 bis < 2,5] ^f Die Prozentzahlen basierten auf der Anzahl der verfügbaren Patienten zu jedem Zeitpunkt (Monat 6 oder Monat 12) in jedem Studienarm. ^g Als nicht-verbessert galten die folgenden Kategorien: keine Veränderung [2,5 bis < 3,5], etwas schlechter [3,5 bis < 4,5], viel schlechter [$\geq$ 4,5] Abkürzungen: CMH = Cochran–Mantel–Haenszel; FAS = Full Analysis Set; iRR = inverses relatives Risiko; KI = Konfidenzintervall; n.b. = nicht berechnet; OR = Odds Ratio; PGIC = Patient Global Impression of Change Scale; PGIS = Patient Global Impression of Severity Scale; RR = relatives Risiko Quelle: CSR Tabelle 14.2.4.4.4 [32]; Zusatzanalysen 2025 [47]				

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

Die Einschätzung der Patienten hinsichtlich der Schwere der Krankheitslast innerhalb der Studienarme über den Behandlungszeitraum hinweg sind in Tabelle 4-32 dargestellt.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: PGIS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population, beobachtete Fälle)

Analyse des Endpunktes	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)	Olezarsen vs. Placebo OR ^a [95 % KI], p-Wert	Olezarsen vs. Placebo RR ^b [95 % KI], p-Wert
Baseline				
Score				
Anzahl Patienten mit Angabe – n (%) ^c	19 (86,4 %)	21 (91,3 %)		
Mittelwert (SD; SEM)	1,4 (1,16; 0,27)	1,0 (0,97; 0,21)		
Median (P25; P75)	1,0 (0,0; 2,0)	1,0 (0,0; 2,0)		
Min; Max	0, 4	0, 3		
Kategorie – n (%) ^d				
Keine (0)	5 (26,3 %)	7 (33,3 %)		
Leicht (1)	6 (31,6 %)	8 (38,1 %)		
Mäßig (2)	5 (26,3 %)	4 (19,0 %)		
Schwer (3)	2 (10,5 %)	2 (9,5 %)		
Sehr schwer (4)	1 (5,3 %)	0		
Monat 6^e				
Score				
Anzahl Patienten mit Angabe – n (%) ^c	19 (86,4 %)	22 (95,7 %)		
Mittelwert (SD; SEM)	1,1 (0,91; 0,21)	0,7 (0,87; 0,19)		

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

Analyse des Endpunktes	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)	Olezarsen vs. Placebo OR ^a [95 % KI], p-Wert	Olezarsen vs. Placebo RR ^b [95 % KI], p-Wert
Median (P25; P75)	1,0 (0,0; 1,7)	0,0 (0,0; 1,5)		
Min; Max	0; 3	0; 3		
Kategorie – n (%) ^d				
Keine (0 bis < 0,5)	6 (31,6 %)	13 (59,1 %)		
Leicht (0,5 bis < 1,5)	6 (31,6 %)	3 (13,6 %)		
Mäßig (1,5 bis < 2,5)	5 (26,3 %)	5 (22,7 %)		
Schwer (2,5 bis 3,5)	2 (10,5 %)	1 (4,5 %)		
Sehr schwer (≥ 3,5)	0	0		
Veränderung im Vergleich zu Baseline – Score				
Anzahl Patienten mit Angabe – n (%) ^c	17 (77,3 %)	20 (87,0 %)		
Mittelwert (SD; SEM)	-0,3 (1,19; 0,29)	-0,3 (0,44; 0,10)		
Median (P25; P75)	0,0 (-0,3; 0,0)	0,0 (-0,6; 0,0)		
Min; Max	-4; 2	-1; 1		
Veränderung im Vergleich zu Baseline – Kategorial – n (%) ^d				
Verbessert (Veränderung zu Baseline < 0)	6 (35,3 %)	8 (40,0 %)	0,40 [0,07; 2,28], p = 0,3000	0,9108 [0,5572; 1,4888] p = 0,729
Nicht verbessert (Veränderung zu Baseline ≥ 0)	11 (64,7 %)	12 (60,0 %)	n.b.	n.b.

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

Analyse des Endpunktes	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)	Olezarsen vs. Placebo OR ^a [95 % KI], p-Wert	Olezarsen vs. Placebo RR ^b [95 % KI], p-Wert
Monat 12^c				
Score				
Anzahl Patienten mit Angabe – n (%) ^c	17 (77,3 %)	21 (91,3 %)		
Mittelwert (SD; SEM)	1,2 (0,97; 0,23)	0,8 (0,90; 0,20)		
Median (P25; P75)	1,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 1,5)		
Min; Max	0; 3	0; 3		
Kategorie – n (%) ^d				
Keine (0 bis < 0,5)	5 (29,4 %)	11 (52,4 %)		
Leicht (0,5 bis < 1,5)	5 (29,4 %)	4 (19,0 %)		
Mäßig (1,5 bis < 2,5)	5 (29,4 %)	5 (23,8 %)		
Schwer (2,5 bis 3,5)	2 (11,8 %)	1 (4,8 %)		
Sehr schwer (≥ 3,5)	0	0		
Veränderung im Vergleich zu Baseline – Score				
Anzahl Patienten mit Angabe – n (%) ^c	16 (72,7 %)	19 (82,6 %)		
Mittelwert (SD; SEM)	-0,2 (1,14; 0,28)	-0,3 (0,75; 0,17)		
Median (P25; P75)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (-0,5; 0,0)		
Min; Max	-4; 1	-2; 1		
Veränderung im Vergleich zu Baseline – Kategorial – n (%) ^d				
Verbessert (Veränderung zu Baseline < 0)	3 (18,8 %)	5 (26,3 %)	0,44 [0,07; 2,92], p = 0,3955	0,9022 [0,6381; 1,2756] p = 0,586
Nicht verbessert (Veränderung zu Baseline ≥ 0)	13 (81,3 %)	14 (73,7 %)	n.b.	n.b.

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

Analyse des Endpunktes	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)	Olezarsen vs. Placebo OR ^a [95 % KI], p-Wert	Olezarsen vs. Placebo RR ^b [95 % KI], p-Wert
^a Die Patienten mit Verbesserung wurden unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells mit der Behandlungsgruppe und den beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein) als Faktoren und dem PGIS-Baseline-Score als Kovariate analysiert. ^b Das relative Risiko (RR) und p-Wert (CMH) wurden stratifiziert nach den beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein). Es fand keine Imputation fehlender Werte statt. ^c Die Prozentzahlen basierten auf der Gesamtanzahl der Patienten in jedem Studienarm. ^d Die Prozentzahlen basierten auf der Anzahl der verfügbaren Patienten bei jedem Besuch in jedem Behandlungsarm. ^e Monat 6 stellt den Mittelwert aus Woche 23, 25, und 27 und Monat 12 den Mittelwert aus Woche 51 und 53 dar. Abkürzungen: CMH = Cochran–Mantel–Haenszel; FAS = Full Analysis Set; KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; n.b. = nicht berechnet; OR = Odds Ratio; P25 = unteres Quartil; P75 = oberes Quartil; PGIS = Patient Global Impression of Severity Scale; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SEM = Standardfehler des Mittelwerts Quelle: CSR Tabelle 14.2.4.4.3 [32]; Zusatzanalysen 2025 [47]				

Die PGIC-Skala misst die subjektiv wahrgenommene Veränderung der Symptome, während die PGIS-Skala den subjektiv empfundenen Schweregrad der Symptomatik erfasst.

Für die PGIC-Messung lag das OR [95 % KI] nach 6 Monaten bei einer 4,9-mal höheren Wahrscheinlichkeit, dass eine Verbesserung für den Olezarsen 80 mg-Arm angezeigt wird, als für den Placebo-Arm ($p = 0,0393$, siehe Tabelle 4-31). Das iRR [95 % KI] liegt bei **0,3465 [0,1218; 0,9852]** und bestätigt somit, dass Patienten im Olezarsen-Arm eine signifikante Verbesserung ihrer Symptomatik wahrnahmen ($p = 0,018$, siehe Tabelle 4-31).

Das OR [95 % KI] der Veränderung nach 12 Monaten für den Olezarsen-Arm zeigte eine 3,4-mal höhere Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung an. Der Unterschied im Vergleich zu Placebo nach 12 Monaten erreichte für den Olezarsen-Arm keine Signifikanz ($p = 0,1026$, siehe Tabelle 4-31). Das iRR [95 % KI] hingegen liegt bei 0,5712 [0,3044; 1,0720] und zeigt somit auch nach 12 Monaten, dass Patienten im Olezarsen-Arm eine signifikante Verbesserung ihrer Symptomatik wahrnahmen ($p = 0,038$; Tabelle 4-31).

Die explorative Analyse der Verbesserung der PGIS-Daten nach 6 und 12 Monaten war nicht statistisch signifikant (siehe Tabelle 4-32).

Fazit

Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes ist ein relevanter Aspekt zur Beurteilung des patientenrelevanten Effekts der Behandlung [35]. Die patientenberichtete Einschätzung des Schweregrads und der Veränderung des Krankheitsbildes bildet den Gesundheitszustand des Patienten ab und ist daher als patientenrelevant zu bewerten.

Die explorative Analyse der PGIC-Skala deutet darauf hin, dass Patienten im Olezarsen 80 mg-Arm nach 6 Monaten 2,89-mal so häufig eine Verbesserung ihrer Symptomatik wahrgenommen haben als Patienten im Placebo-Arm. Dieser signifikante Vorteil bleibt auch nach 12 Monaten bestehen.

In der PGIS-Analyse ergaben sich weder nach 6 Monaten noch nach 12 Monaten signifikante Unterschiede zwischen dem Olezarsen-Arm und dem Placebo-Arm.

In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse der PGIC-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil von Olezarsen gegenüber Placebo in Veränderung der Symptomlast, während die PGIS-Daten eine Stabilisation zeigen. Aufgrund der signifikanten Verbesserung in der PGIC-Skala nach 6 Monaten lässt sich ein **geringer** Zusatznutzen zugunsten von Olezarsen ableiten.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum

eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da nur eine bewertungsrelevante Studie vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.5 Endpunkt Morbidität: FCS-Symptoms – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: FCS-Symptoms – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
Balance	Erhebung Der FCS-SIS Fragebogen dient der Einschätzung häufiger FCS-Symptome und deren Einfluss auf den Patienten. Er wird aufgeteilt in die Domänen FCS-Symptoms und FCS-Impacts. Die Domäne FCS-Symptoms wird der Morbidität zugeordnet und enthält folgende Items [66]: • Abdominale Schmerzen • Körperliche Ermüdung • Probleme beim Denken • Diarrhö Die Patienten wurden gebeten, den schlimmsten Schweregrad jedes Symptoms in den letzten 24 Stunden auf einer numerischen Bewertungsskala von 0–10 zu bewerten [33, 34]. Höhere Werte stehen für schwerere Symptome [34]. Erhebungszeitpunkte Die Schwere der von den Patienten berichteten FCS Symptomen wurde täglich in der FCS-Symptoms Skala erhoben [32, 34]. Die FCS-Symptoms Skala wurde zu Monat 6 (Mittelwert aus Woche 23 bis 27) und zu Monat 12 (Mittelwert aus Woche 49 bis 53) ausgewertet [32, 34]. Statistische Analyse Die Analyse der FCS-Symptom Skala war ein explorativer Endpunkt in der Balance Studie [32, 34]. Alle Analysen basieren auf der FAS-Population [32, 34]. <u>Berechnung der Scores:</u> Der tägliche Symptom-Komposit-Score wird als Durchschnitt der vier Symptom-Items berechnet [34]. Fehlt ein Item, so wird der zusammengesetzte Score als Durchschnitt der drei nicht fehlenden Item-Scores berechnet. Wenn zwei oder mehr Items fehlen, wird der Gesamtscore für den Tag als fehlend betrachtet. Die Daten wurden auf die jeweilige Studienwoche abgebildet, gemittelt und für die zusammenfassende Darstellung und die Analyse verwendet [34]. Wenn Patienten in einer Woche weniger als 4 tägliche Bewertungen der FCS-Symptoms-Items vornahmen, wurden die wöchentlichen FCS-Symptoms-Items als fehlend für die Woche betrachtet [34]. <u>ANCOVA:</u> Die primäre Auswertungsmethode der Veränderung gegenüber der Baseline war laut SAP ein ANCOVA-Modell mit den beiden Stratifizierungsfaktoren „Pankreatitis Vorgeschichte“ (ja / nein) und „vorherige Behandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein) und der Behandlungsgruppe als Faktoren und dem Baseline Score des FCS-Symptoms Komposit-Score als Kovariate analysiert. Der FCS-Symptoms Komposit-Score liegt zwischen 0 und 10 und ist der Durchschnitt von 4

Symptom-Items, die auf einer 11-stufigen numerischen Skala bewertet werden (0 [kein Symptom], 10 [schlimmstmögliches Symptom]) [34].

Deskriptive Statistik:

Die Punktwerte auf Item-Ebene und die zusammengesetzten Komposit-Scores sowie ihre Veränderungen gegenüber der Baseline wurden nach Behandlungsgruppe und Studienwoche im Zeitverlauf mit Hilfe deskriptiver Statistik zusammengefasst [34].

Responder-Analyse:

Post hoc wurde eine Responder-Analyse des FCS-Symptoms Komposit-Scores durchgeführt, um eine Quantifikation des Zusatznutzens zu ermöglichen. Als Responder gelten Patienten, die zu Monat 6 bzw. Monat 12 eine Verbesserung oder Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite hatten. Es wurde das RR inkl. 95 % KI und p-Wert (CMH) berechnet, um eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu ermöglichen [47]. Die Analyse war stratifiziert für die beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein) [47]. Fehlende Daten wurden nicht imputiert.

Definition des Auswertungszeitpunktes:

Monat 6 war definiert als Mittelwert der nicht-fehlenden Werte der Wochen 23 bis 27 [32, 34]. Monat 12 war definiert als Mittelwert der nicht-fehlenden Werte der Wochen 49 bis 53 [32, 34]. Die Baseline ist definiert als der durchschnittliche Item Score während des Screeningzeitraums und bis zum ersten Tag der Behandlung [34].

Primäre Analyse und Sensitivitätsanalysen:

Die primäre Analyse verwendete den Mittelwert der Screening Phase bis zu Tag 1 als Baseline [34]. Falls alle Bewertungen während der Screening Phase fehlten, wird der Baseline-Wert als fehlend erachtet [34]. Es wird der wöchentliche Mittelwert der Zeitpunkte nach Baseline ausgewertet [34]. Falls ein Patient weniger als 4 Bewertungen in einer Woche hatte, so wurde der wöchentliche Wert als fehlend erachtet [34]. Es wurde eine wöchentliche deskriptive Statistik ausgewertet und zusätzlich eine deskriptive Statistik und ein ANCOVA-Modell zu Monat 6 (Mittelwert aus Woche 23 bis 27) und Monat 12 (Mittelwert aus Woche 49 bis 53) [34].

Folgende Sensitivitätsanalysen wurden für die wöchentliche deskriptive Statistik und die Analysen zu Monat 6 bzw. Monat 12 durchgeführt [34]:

- Die Baseline wird definiert als die einzelne Beobachtung, die am ersten Tag des Screenings mit einem Rückblick von zwei Wochen erhoben wird.
- Die Baseline wird als der schlechteste Wert während des Screening-Zeitraums und bis zum Tag 1 definiert. Wenn alle Bewertungen während dieses Zeitraums fehlen, wird die Baseline als fehlend betrachtet. Als post-Baseline-Werte werden die jeweilig schlechtesten Werte der zu bewertenden Woche herangezogen.
- Die Baseline wird definiert als die einzelne Beobachtung, die am ersten Tag des Screenings mit einem Rückblick von zwei Wochen erhoben wird. Als post-Baseline-Werte werden die jeweilig schlechtesten Werte der zu bewertenden Woche herangezogen.
- Wiederholung der primären Analyse und der vorherigen Sensitivitätsanalysen mit Imputation fehlender Daten. Fehlende Baseline-Werte werden anhand des Durchschnitts der nicht fehlenden Daten anderer Patienten derselben Stratifizierungskategorie imputiert. Wenn alle wöchentlichen Werte für den Zeitraum fehlen, wird der fehlende Wert für Monat 6 anhand der Daten aus der Woche, die dem Tag 169 am nächsten liegt und innerhalb eines Zeitfensters von ± 30 Tagen liegt, ergänzt. Die fehlenden Daten für Monat 12 werden anhand der Daten aus der Woche, die dem Tag 351 am nächsten liegt und innerhalb eines Zeitfensters von ± 30 Tagen liegt, ergänzt. Bei zwei oder mehr Besuchen mit gleichem Abstand wird der Durchschnitt verwendet.

Abkürzung: ANCOVA = Analysis of Covariance; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; FCS = familiäres Chylomikronämie-Syndrom; FCS-SIS = FCS Symptoms and Impact Scale; FAS = Full Analysis Set; KI = Konfidenzintervall; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; SAP = statistischer Analyseplan

Quelle: CSR [32]; SAP-Version 4.0 [34]; Zusatzanalysen 2025 [47]

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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: FCS-Symptoms 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
Balance	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
Abkürzungen: ITT = Intention-to-treat; FCS = familiäres Chylomikronämie-Syndrom; RCT = randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *FCS-Symptoms* der Studie Balance wird als hoch eingestuft. Bei der Balance Studie handelt es sich um eine RCT, bei der sowohl der Prüfarzt, das medizinische Personal als auch die Patienten gegenüber der Behandlung verblindet waren [33]. Die Rücklaufquoten der Fragebögen waren zu allen ausgewerteten Zeitpunkten $\geq 70\%$. Jedoch gingen nicht zu jedem Zeitpunkt Daten von $> 95\%$ der ITT-Population in die Analysen ein (Veränderung zu Baseline in Monat 6: 86,4 % im Olezarsen 80 mg-Arm und 95,7 % im Placebo-Arm; Monat 12: 77,3 % im Olezarsen 80 mg-Arm und 87,0 % im Placebo-Arm). Daher ist das ITT-Prinzip nicht erfüllt. Die Analysen waren im SAP präspezifiziert [34]. Post hoc Analysen wurden durchgeführt, um eine Quantifikation des Zusatznutzens gemäß den Kriterien des IQWiGs [36] zu ermöglichen. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: FCS-Symptoms für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es werden die folgenden Analysen dargestellt:

- ANCOVA der Veränderung zu Baseline zu Monat 6 und zu Monat 12 (Tabelle 4-35)
- Responder-Analyse der Patienten mit Verbesserung oder Verschlechterung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite (Tabelle 4-36)
- Deskriptive Daten, inklusive aller Rücklaufquoten werden in Anhang 4-G (siehe Tabelle 4-82) dargestellt.

ANCOVA der Veränderung zu Baseline zu Monat 6 und 12

Viele FCS-Patienten leiden unter wiederkehrenden abdominellen Schmerzen, Blähungen (37 %), Schwäche (30 %), Verdauungsstörungen (27 %) und Müdigkeit (23 %) [23]. Der FCS-SIS Fragebogen dient der Einschätzung häufiger FCS-bezogener Symptome und deren Einfluss auf den Patienten. Er wird aufgeteilt in die Domänen FCS-Symptoms und FCS-Impacts, wobei die Domäne FCS-Symptoms der Morbidität zugeordnet wird und aus vier Items besteht [66].

Die Ergebnisse der explorativen Analyse der Veränderung des FCS-Symptoms Gesamtscore gegenüber der Baseline zu Monat 6 und 12 wird in Tabelle 4-35 dargestellt.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: FCS-Symptoms, Veränderung des FCS-Symptoms Gesamtscore nach Monat 6 und Monat 12 im Vergleich zur Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population)

Studienarm	Baseline ^a Anzahl n Mittelwert (SD; SEM)	Analyse- zeitpunkt ^{b,c} Anzahl n Mittelwert (SD; SEM)	Prozentuale Änderung zu Baseline ^c Anzahl n LSM [95 % KI]	Olzearsen 80 mg vs. Placebo LSM-Differenz [95 % KI], p-Wert
Monat 6 ^b				
Olezarsen 80 mg (N = 22)	22 1,5 (1,79; 0,38)	19 1,6 (1,59; 0,37)	19 0,0 [-0,3; 0,4]	-0,0 [-0,5; 0,5] p = 0,9379
Placebo (N = 23)	23 1,1 (1,30; 0,27)	22 1,0 (1,27; 0,27)	22 0,0 [-0,3; 0,4]	
Monat 12 ^b				
Olezarsen 80 mg (N = 22)	22 1,5 (1,79; 0,38)	17 1,9 (1,68; 0,41)	17 0,3 [-0,1; 0,7]	0,2 [-0,2; 0,7] p = 0,3146
Placebo (N = 23)	23 1,1 (1,30; 0,27)	20 1,0 (1,32; 0,29)	20 0,0 [-0,3; 0,4]	

^a Die Baseline wurde als die letzte nicht fehlende Bewertung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments definiert. Wenn alle zusammengesetzten Scores vor der Dosis fehlten, wurde der zusammengesetzte Baseline Score als fehlend betrachtet. [32, 34].

^b Der primäre Analysezeitpunkt Monat 6 war definiert als Mittelwert der Wochen 23 bis 27 [32]. Der Analysezeitpunkt Monat 12 war definiert als Mittelwert der Wochen 49 bis 53 [32]. Falls fehlenden Messungen, wurden jeweils die nicht-fehlenden Werte verwendet [32].

^c Die Veränderung gegenüber der Baseline wurde anhand eines ANCOVA-Modells mit den beiden Stratifizierungsfaktoren und der Behandlungsgruppe als Faktoren und dem Baseline Score des FCS Impacts Komposit Score als Kovariate analysiert. Der FCS Symptom Komposit Score liegt zwischen 0 und 10 und ist der Durchschnitt von 4 Symptom-Items, die auf einer 11-stufigen numerischen Skala bewertet werden (0 [kein Symptom], 10 [schlimmstmögliches Symptom]).

Abkürzungen: ANCOVA = Analysis of Covariance; FAS = Full Analysis Set, FCS = familiäres Chylomikronämie-Syndrom; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Means; SD = Standardabweichung; SEM = Standardfehler des Mittelwerts

Quelle: CSR Tabelle 14.2.4.1.9.1 [32]

Die Veränderung des FCS-Symptoms Gesamtscore gegenüber der Baseline zu Monat 6 und 12 (siehe Tabelle 4-35) zeigt, dass in der Balance-Studie kein signifikanter Unterschied der FCS-Symptome gegenüber der Baseline zu erkennen ist (LSM [95 % KI] Differenz zu Monat 6: -0,0 [-0,5; 0,5], $p = 0,9379$; LSM [95 % KI] Differenz zu Monat 12: 0,2 [-0,2; 0,7], $p = 0,3146$) (siehe Tabelle 4-35). Dieses Ergebnis bestätigte sich ebenfalls in Sensitivitätsanalysen des Endpunktes unter Verwendung verschiedener Auswertungs- und Imputationsmethoden (siehe CSR) [32]. In den einzelnen Item Scores abdominale Schmerzen (LSM [95 % KI] Differenz zu Monat 12: 0,1 [-0,6; 0,9], $p = 0,7415$), körperliche Ermüdung (LSM [95 % KI] Differenz zu Monat 12: 0,2 [-0,5; 1,0], $p = 0,5269$), Probleme beim Denken (LSM [95 % KI] Differenz zu Monat 12: 0,3 [-0,5; 1,0], $p = 0,5239$) und Diarrhö (LSM [95 % KI] Differenz zu Monat 12: 0,4 [-0,2; 0,9], $p = 0,1654$) zeigte sich analog dazu ebenfalls kein signifikanter Unterschied gegenüber der Behandlung mit Placebo (siehe CSR) [32].

Responder-Analysen

In Tabelle 4-36 ist die Responder-Analyse der Veränderung (Verbesserung / Verschlechterung) des FCS-Symptoms Gesamtscore gegenüber der Baseline zu Monat 6 und 12 innerhalb der beiden Studienarme dargestellt.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: FCS-Symptoms, Gesamtscore von Baseline bis Monat 6 und 12 (Responder-Analyse Verbesserung / Verschlechterung des Gesamtscore im ≥ 15 % der Skalenspannweite) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population; beobachtete Fälle)

	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)	Olezarsen vs. Placebo RR [95 % KI], p- Wert ^a
Verbesserung ^b des FCS-Symptoms Gesamtscore zu Monat 6			
Anzahl mit Angabe – n (%) ^c	19 (86,4 %)	22 (95,7%)	n.b.
Anzahl Responder – n (%) ^d	0	0	
Anzahl Non-Responder – n (%) ^d	19 (100 %)	22 (100 %)	
Verschlechterung ^e des FCS-Symptoms Gesamtscore zu Monat 6			
Anzahl mit Angabe – n (%) ^c	19 (86,4 %)	22 (95,7%)	RR: 1,0622
Anzahl Responder – n (%) ^d	1 (5,3 %)	0	[0,9437; 1,1957] iRR: 0,9414
Anzahl Non-Responder – n (%) ^d	18 (94,7 %)	22 (100 %)	[0,8363; 1,0597] p = 0,248
Verbesserung ^b des FCS-Symptoms Gesamtscore zu Monat 12			
Anzahl mit Angabe – n (%) ^c	17 (77,2 %)	20 (87,0 %)	n.b.
Anzahl Responder – n (%) ^d	0	0	
Anzahl Non-Responder – n (%) ^d	17 (100 %)	20 (100 %)	

	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)	Olezarsen vs. Placebo RR [95 % KI], p- Wert ^a
Verschlechterung^e des FCS-Symptoms Gesamtscore zu Monat 12			
Anzahl mit Angabe – n (%) ^c	17 (77,3 %)	20 (87,0 %)	RR: 1,0454 [0,9071; 1,2049] iRR: 0,9566 [0,8299; 1,1024] p = 0,559
Anzahl Responder – n (%) ^d	1 (5,9 %)	1 (5,0%)	
Anzahl Non-Responder – n (%) ^d	16 (94,1 %)	19 (95 %)	

^a Das relative Risiko (RR) und p-Wert (CMH) wurden stratifiziert nach beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein). Fehlende Daten wurden nicht imputiert.

^b Eine Verbesserung war definiert eine Erniedrigung des Scores um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Monat 6 (Primary Analysis Time Point; Mittelwert Woche 23 bis 27) bzw. zu Monat 12 (Mittelwert Woche 49 bis 53).

^c Die Prozentzahlen basierten auf der Gesamtanzahl der Patienten in jedem Studienarm.

^d Die Prozentzahlen basierten auf der Anzahl der verfügbaren Patienten zu jedem Zeitpunkt (Monat 6 oder Monat 12) in jedem Studienarm.

^e Eine Verschlechterung war definiert eine Erhöhung des Scores um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Monat 6 (Primary Analysis Time Point; Mittelwert Woche 23 bis 27) bzw. zu Monat 12 (Mittelwert Woche 49 bis 53).

Abkürzungen: CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; FAS = Full Analysis Set; FCS = familiäres Chylomikronämie-Syndrom; iRR = inverses relatives Risiko; KI = Konfidenzintervall; n.b. = nicht berechnet; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko

Quelle: Zusatzanalysen 2025 [47]

Die post hoc durchgeführte Responder-Analyse des FCS-Symptoms Gesamtscore zeigte zum einen, dass zu keinem Zeitpunkt eine Verbesserung im FCS-Symptoms-Score um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite wahrgenommen wurde (siehe Tabelle 4-36). Zum anderen zeigt sich bei der wahrgenommenen Verschlechterung kein statistisch relevanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen (RR [95 % KI] zu Monat 6: 1,0622 [0,9437; 1,1957], p = 0,248; RR [95 % KI] zu Monat 12: 1,0454 [0,9071; 1,2049], p = 0,559; Tabelle 4-36). Der Großteil der Patienten hat sowohl zu Monat 6 als auch zu Monat 12 keine Veränderungen der Symptomlast angegeben (Tabelle 4-36). Dies spiegelt sich ebenfalls in den deskriptiven Verlaufsdaten des Gesamtscore über den Behandlungszeitraum hinweg wider (Tabelle 4-82, Anhang 4-G).

Fazit

In der Gesamtschau zeigt sich, dass die Wahrnehmung FCS-bezogener Symptome unter Behandlung mit Olezarsen stabil bleibt.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als

Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da nur eine bewertungsrelevante Studie vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.6 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FCS-Impacts – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunktes Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FCS-Impacts – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
Balance	Erhebung Von den Patienten berichtete Einschränkungen in Bezug auf körperliche Müdigkeit, Depression, Denkstörungen wurden anhand der FCS-Impacts Domäne des FCS-SIS Fragebogens erhoben. Die FCS-Impacts Domäne enthält folgende Items [66]: • Sorgen um eine Pankreatitis-Attacke • Vermeidung, Pläne zu machen • Angstgefühl in sozialen Situationen, die Mahlzeiten beinhalten • Vermeidung von sozialen Situationen, die Mahlzeiten beinhalten • Sorgen um Mahlzeiten, die von jemand anderem vorbereitet wurden • Sorgen, das Fettlimit der Diät zu überschreiten • Sorgen um die künftige Gesundheit • Sorgen, eine Belastung zu sein • Geringere körperliche Aktivität • Gefühl der Traurigkeit oder Depression • Gefühl, von anderen beurteilt zu werden • Sorgen um Finanzen • Geringere Produktivität Zur Bewertung der Items der wurde eine 5-stufige Skala (0 = „nie“, 1 = „selten“, 2 = „manchmal“, 3 = „oft“, 4 = „immer“) verwendet. Je höher der Score, desto stärker die Belastung durch FCS. Erhebungszeitpunkte Die Häufigkeit, der von den Patienten berichteten FCS-Einschränkungen wurde monatlich in der FCS-Impacts Skala erhoben [34]. Die FCS-Impacts Skala wurde zu Monat 6 (Mittelwert aus Woche 23, 25, 27) und zu Monat 12 (Mittelwert aus Woche 49, 51, 53) ausgewertet [34]. Statistische Analyse Die Analyse der FCS-Impacts Skala war ein explorativer Endpunkt in der Balance Studie [32, 34]. Alle Analysen basieren auf der FAS-Population [32, 34]. <u>ANCOVA</u> Die primäre Auswertungsmethode der Veränderung gegenüber der Baseline war laut SAP ein ANCOVA-Modell mit den beiden Stratifizierungsfaktoren „Pankreatitis Vorgeschichte“ (ja / nein) und „vorherige Behandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein) und der Behandlungsgruppe als Faktoren und dem Baseline Score des FCS-Impact-Komposit-Score als Kovariate analysiert.

Studie	Operationalisierung
	Der Impact-Komposit-Score liegt im Bereich von 0 bis 4. Der Durchschnitt von 13 Symptom-Items wurde auf einer 5-Punkte-Ordinalskala (0 [Nie], 4 [Immer]) bewertet [32, 34]. <u>Berechnung der Scores:</u> Der Impact Komposit Score wird als Durchschnitt, der nicht fehlenden Scores für die 13 einzelnen Impact-Items berechnet. Wenn mehr als 50 % der Fragen fehlen, wird der Impact Komposit-Score für den Besuch als fehlend gewertet [32, 34]. Die Daten wurden auf die jeweilige Studienwoche abgebildet, gemittelt und für die Zusammenfassung und Analyse verwendet. Wenn für einen Besuch keine Bewertung zur Verfügung stand, wurde der Score für diesen Besuch als fehlend betrachtet. <u>Deskriptive Statistik:</u> Die Punktwerte auf Item-Ebene und des zusammengesetzten Gesamtscore sowie ihre Veränderungen gegenüber der Baseline wurden nach Behandlungsgruppe und Studienwoche im Zeitverlauf mit Hilfe deskriptiver Statistik zusammengefasst [33]. <u>Responder-Analyse:</u> Post hoc wurde eine Responder-Analyse des FCS-Impacts Gesamtscore durchgeführt, um eine Quantifikation des Zusatznutzens zu ermöglichen. Als Responder gelten Patienten, die zu Monat 6 bzw. Monat 12 eine Verbesserung oder Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite hatten. Es wurde das RR inkl. 95 % KI und p-Wert (CMH) berechnet, um eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu ermöglichen [47]. Die Analyse war stratifiziert für die beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein) [47]. Fehlende Daten wurden nicht imputiert. <u>Definition des Auswertungszeitpunktes:</u> Monat 6 war definiert als Mittelwert der nicht-fehlenden Werte der Wochen 23, 25 und 27 [32, 34]. Monat 12 war definiert als Mittelwert der nicht-fehlenden Werte der Wochen 49, 51 und 53 [32, 34]. Die Baseline ist definiert als der durchschnittliche Item Score während des Screeningzeitraums und bis zum ersten Tag der Behandlung [34]. Abkürzungen: ANOCVA = Analysis of Covariance; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; FAS = Full Analysis Set; FCS = familiäres Chylomikronämie-Syndrom; FCS-SIS = FCS Symptoms and Impacts Scale; KI = Konfidenzintervall; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; SAP = statistischer Analyseplan Quelle: CSR [32]; SAP-Version 4.0 [34]; Zusatzanalysen 2025 [47]

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FCS-Impacts 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
Balance	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
Abkürzungen: ITT = Intention-to-treat; FCS = familiäres Chylomikronämie-Syndrom; RCT = randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *FCS-Impacts* der Studie Balance wird als hoch eingestuft. Bei der Balance Studie handelt es sich um eine RCT, bei der sowohl der Prüfarzt, das medizinische Personal als auch die Patienten gegenüber der Behandlung verblindet waren [33]. Die Rücklaufquoten der Fragebögen waren zu allen ausgewerteten Zeitpunkten $\geq 70\%$. Jedoch gingen nicht zu jedem Zeitpunkt Daten von $> 95\%$ der ITT-Population in die Analysen ein (Veränderung zu Baseline in Monat 6: 81,8 % im Olezarsen 80 mg-Arm und 91,3 % im Placebo-Arm; Monat 12: 77,3 % im Olezarsen 80 mg-Arm und 91,3 % im Placebo-Arm). Daher ist das ITT-Prinzip nicht erfüllt. Die Analysen waren im SAP präspezifiziert [34]. Post hoc Analysen wurden durchgeführt, um eine Quantifikation des Zusatznutzens gemäß den Kriterien des IQWiGs [36] zu ermöglichen. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FCS-Impacts für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es werden die folgenden Analysen dargestellt:

- ANCOVA der Veränderung zu Baseline zu Monat 6 und zu Monat 12 (Tabelle 4-39)
- Responder-Analyse der Patienten mit Verbesserung oder Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite (Tabelle 4-40)
- Deskriptive Daten, inklusive aller Rücklaufquoten werden in Anhang 4-G (siehe Tabelle 4-83) dargestellt.

ANCOVA der Veränderung zur Baseline zu Monat 6 und 12

Von den FCS-Patienten berichtete gesundheitsbezogene Auswirkungen der Erkrankung in Bezug auf körperliche Müdigkeit, Depression, Denkstörungen wurden anhand der FCS-Impacts Domäne des FCS-SIS Fragebogens erhoben. Die FCS-Impacts Domäne enthält 13 Items [66]. Die Ergebnisse der explorativen Analyse der Veränderung des FCS-Impacts Gesamtscore gegenüber der Baseline nach Monat 6 und 12 sind in Tabelle 4-39 dargestellt.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FCS-Impacts, Veränderung des FCS-Impacts Gesamtscore nach Monat 6 und Monat 12 im Vergleich zur Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population)

Studienarm	Baseline ^a Anzahl n Mittelwert (SD; SEM)	Analysezeitpunkt ^{b,c} Anzahl n Mittelwert (SD; SEM)	Prozentuale Änderung zu Baseline ^c Anzahl n LSM [95 % KI]	LSM-Differenz [95 % KI], p-Wert Olezarsen 80 mg vs. Placebo
Monat 6^b				
Olezarsen 80 mg (N = 22)	21 2,1 (1,22; 0,27)	19 2,2 (1,12; 0,26)	18 -0,1 [-0,3; 0,2]	0,2 [-0,2; 0,5] p = 0,3355
Placebo (N = 23)	22 2,1 (1,05; 0,22)	22 1,9 (0,96; 0,20)	21 -0,2 [-0,4; -0,0]	

Studienarm	Baseline ^a Anzahl n Mittelwert (SD; SEM)	Analysezeitpunkt ^{b,c} Anzahl n Mittelwert (SD; SEM)	Prozentuale Änderung zu Baseline ^c Anzahl n LSM [95 % KI]	LSM-Differenz [95 % KI], p-Wert Olezarsen 80 mg vs. Placebo
Monat 12 ^b				
Olezarsen 80 mg (N = 22)	21 2,1 (1,22; 0,27)	18 2,3 (1,20; 0,28)	17 -0,0 [-0,4; 0,3]	0,2 [-0,2; 0,7] p = 0,3187
Placebo (N = 23)	22 2,1 (1,05; 0,22)	22 1,9 (1,10; 0,23)	21 -0,2 [-0,5; 0,1]	

^a Die Baseline wurde als die letzte nicht fehlende Bewertung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments definiert. Wenn alle zusammengesetzten Scores vor der Dosis fehlten, wurde der zusammengesetzte Baseline Score als fehlend betrachtet [32, 34].

^b Der primäre Analysezeitpunkt Monat 6 war definiert als Mittelwert der Wochen 23, 25 und 27 [32, 34]. Der Analysezeitpunkt Monat 12 war definiert als Mittelwert der Wochen 49, 51 und 53 [32, 34]. Falls fehlenden Messungen, wurden jeweils die nicht-fehlenden Werte verwendet [32, 34].

^c Die Veränderung gegenüber der Baseline wurde anhand eines ANCOVA-Modells mit den beiden Stratifizierungsfaktoren und der Behandlungsgruppe als Faktoren und dem Baseline Score des FCS Impacts Komposit Score als Kovariate analysiert. Der FCS Impact Komposit Score liegt im Bereich von 0 bis 4. Der Durchschnitt von 13 Symptom-Items wurde auf einer 5-Punkte-Ordinalskala (0 [Nie], 4 [Immer]) bewertet [17, 18].

Abkürzungen: ANCOVA = Analysis of Covariance; FAS = Full Analysis Set; FCS = familiäres Chylomikronämie-Syndrom; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Means; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SD = Standardabweichung; SEM = Standardfehler des Mittelwerts

Quelle: CSR Tabelle 14.2.4.2.15 [32]

Die Veränderung des FCS-Impacts Gesamtscore gegenüber der Baseline zu Monat 6 und 12 (siehe Tabelle 4-39) zeigt, dass in der Balance-Studie kein signifikanter Unterschied des FCS-Impacts gegenüber der Baseline zu erkennen ist (LSM [95 % KI] Differenz zu Monat 6: 0,2 [-0,2; 0,5], p = 0,3355; LSM [95 % KI] Differenz zu Monat 12: 0,2 [-0,2; 0,7], p = 0,3187). Dieses Ergebnis bestätigte sich ebenfalls in Sensitivitätsanalysen des Endpunktes unter Imputation fehlender Werte (siehe CSR) [32].

Responder-Analysen

In Tabelle 4-40 wird die post hoc durchgeführte Responder-Analyse der Veränderung (Verbesserung / Verschlechterung) des FCS-Impacts Gesamtscore innerhalb der beiden Studienarme zu Monat 6 und 12 dargestellt.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FCS-Impacts, Gesamtscore von Baseline bis Monat 6 und 12 (Responder-Analyse Verbesserung / Verschlechterung des Gesamtscore im ≥ 15 % der Skalenspannweite) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population; beobachtete Fälle)

	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)	Olezarsen vs. Placebo RR [95 % KI], p-Wert ^a
Verbesserung ^b des FCS-Impacts Gesamtscore zu Monat 6			
Anzahl mit Angabe – n (%) ^c	18 (81,8 %)	21 (91,3 %)	RR: 1,1242 [0,7389; 1,7104] iRR: 0,8895 [0,5847; 1,3534] p = 0,533
Anzahl Responder – n (%) ^d	5 (27,8 %)	4 (19,0 %)	
Anzahl Non-Responder – n (%) ^d	13 (72,2 %)	17 (81,0 %)	
Verschlechterung ^e des FCS-Impacts Gesamtscore zu Monat 6			
Anzahl mit Angabe – n (%) ^c	18 (81,8 %)	21 (91,3 %)	RR: 1,0653 [0,8514; 1,333] iRR: 0,9387 [0,7502; 1,1745] p = 0,525
Anzahl Responder – n (%) ^d	2 (11,1 %)	1 (4,8 %)	
Anzahl Non-Responder – n (%) ^d	16 (88,9%)	20 (95,2 %)	
Verbesserung ^b des FCS-Impacts Gesamtscore zu Monat 12			
Anzahl mit Angabe – n (%) ^c	17 (77,3 %)	21 (91,3 %)	RR: 0,9816 [0,7280; 1,3235] iRR: 1,0187 [0,7556; 1,3736] p = 0,887
Anzahl Responder – n (%) ^d	2 (11,8 %)	4 (19,0 %)	
Anzahl Non-Responder – n (%) ^d	15 (88,2 %)	17 (81,0 %)	
Verschlechterung ^e des FCS-Impacts Gesamtscore zu Monat 12			
Anzahl mit Angabe – n (%) ^c	17 (77,3 %)	21 (91,3 %)	RR: 0,8878 [0,6638; 1,1872] iRR: 1,1264 [0,8423; 1,5065] p = 0,411
Anzahl Responder – n (%) ^d	2 (11,8 %)	4 (19,0%)	
Anzahl Non-Responder – n (%) ^d	15 (88,2%)	17 (81,0 %)	

^a Das RR und p-Wert (CMH) wurden stratifiziert nach beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein). Fehlende Daten wurden nicht imputiert. Anmerkung: Im statistischen Output wurde das Ergebnis zum RR als Placebo vs. Olezarsen angegeben. Das iRR entspricht daher Olezarsen vs. Placebo.

^b Eine Verbesserung war definiert eine Erniedrigung des Scores um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Monat 6 (Primary Analysis Time Point; Mittelwert Woche 23, 25, 27) bzw. zu Monat 12 (Mittelwert Woche 49, 51, 53).

^c Die Prozentzahlen basierten auf der Gesamtanzahl der Patienten in jedem Studienarm.

^d Die Prozentzahlen basierten auf der Anzahl der verfügbaren Patienten zu jedem Zeitpunkt (Monat 6 oder Monat 12) in jedem Studienarm.

^e Eine Verschlechterung war definiert eine Erhöhung des Scores um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Monat 6

	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)	Olezarsen vs. Placebo RR [95 % KI], p-Wert ^a
(Primary Analysis Time Point; Mittelwert Woche 23, 25, 27) bzw. zu Monat 12 (Mittelwert Woche 49, 51, 53). Abkürzungen: CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; FAS = Full Analysis Set; FCS = familiäres Chylomikronämie-Syndrom; iRR = inverses relatives Risiko; KI = Konfidenzintervall; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; Quelle: Zusatzanalysen 2025 [47]			

Die Responder-Analyse des FCS-Impacts Gesamtscore ergab ebenfalls, dass weder nach 6 Monaten (RR [95 % KI]: 1,1242 [0,7389; 1,7104], p = 0,533) noch nach 12 Monaten (RR [95 % KI]: 0,9816 [0,7280; 1,3235], p = 0,887; siehe Tabelle 4-40) eine klinisch relevante Verbesserung im Olezarsen-Arm im Vergleich zu Placebo vorlag. Auch bezüglich der Verschlechterung des FCS-Impacts zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 % KI] zu Monat 6: 1,0653 [0,8514; 1,333], p = 0,525; RR [95 % KI] zu Monat 12: 0,8878 [0,6638; 1,1872], p = 0,411; siehe Tabelle 4-40). Der Großteil der Patienten hat sowohl zu Monat 6 als auch zu Monat 12 keine Veränderungen der Symptomlast angegeben, und wurden als Non-Responder aufgeführt (Tabelle 4-36). Dies spiegelt sich ebenfalls im Gesamtscore des FCS-Impacts in den jeweiligen Behandlungsarmen über den Behandlungszeitraum hinweg wider (Tabelle 4-82, Anhang 4-G).

Fazit

In der Gesamtschau zeigt sich, dass die FCS-Impacts Skala unter Behandlung mit Olezarsen stabil bleibt.

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da nur eine bewertungsrelevante Studie vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.7 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: PROPr – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-41. Operationalisierung des Endpunktes Gesundheitsbezogene Lebensqualität: PROPr – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
Balance	Erhebung Von den Patienten berichtete Einschätzungen in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden mit anhand dem PROMIS 29+2 Fragebogen Version 2.1 erhoben. Der PROMIS 29+2 umfasst sieben PROMIS-Domänen [72] [33]: • Körperliche Funktionen (4 Items) • Ängste / Sorgen (4 Items) • Depression (4 Items) • Müdigkeit (4 Items) • Schmerzbeeinträchtigung (4 Items) • Schlafstörungen (4 Items) • Fähigkeit zur Teilnahme an sozialen Aktivitäten Zusätzlich wurde im PROMIS 29+2 Fragebogen eine numerische Bewertungsskala (NRS) für die Schmerzintensität von 0–10 erhoben [33]. Die PROMIS Short Form 8a zum Schmerzempfinden (8 Items) und die PROMIS Short Form 4a zur kognitiven Funktion (4 Items), welche optional auszufüllen war [33], werden nicht in diesem Dossier dargestellt, da sie zum Teil nicht mandatorisch auszufüllen waren und jeweils die Hälfte der Items ebenso in PROMIS 29+2 enthalten ist [33, 73]. Es wird keine doppelte Auswertung gleicher Sachverhalte dargestellt wird. Die von den Patienten berichteten Einschätzungen wurden mit dem YPrime eCOA System erfasst. Die Patienten gaben ihre Bewertungen über ein für die Studie bestimmtes Tablet und mobile Endgeräte in das System ein. Ionis Pharmaceuticals, Inc. und YPrime waren für das Format der elektronischen Datenübertragungen und den Übertragungszeitplan verantwortlich. Die von den Patienten gemeldeten Einschätzungen wurden nicht im EDC-System gespeichert. Ionis und YPrime waren für die Überprüfung der Daten verantwortlich. Dieser Prozess umfasste die Überprüfung der Patienten- und Besuchsidentifikatoren in den Beurteilungsdaten mit den im EDC-System erfassten Identifikatoren. Das YPrime-System für die Datenerfassung enthält integrierte Maßnahmen, um zu verhindern, dass bei einem ausgefüllten Fragebogen Angaben fehlen [34]. Erhebungszeitpunkte Der PROMIS 29+2 Fragebogen wurde zu folgenden Zeitpunkten erhoben [33]: • Studienwoche 1 (Baseline) • Studienwoche 13 • Studienwoche 23, 25, 27 • Studienwoche 51, 53 • End-of-Treatment

Studie	Operationalisierung
	Statistische Analyse Die Analyse des PROMIS 29+2 Scores (PROPr) war ein explorativer Endpunkt in der Balance Studie [32, 34]. Alle Analysen basieren auf der FAS-Population [32, 34]. <u>Berechnung der Scores:</u> Der PROPr-Score wird wie folgt berechnet [34]: - Die Summe der Werte der Antworten auf jede Frage wurde verwendet, um einen rohen Gesamtscore für jede Domäne zu erhalten. Wenn mehr als 50 % der Fragen in einer Domäne fehlen, wird der Score für den Besuch als fehlend betrachtet. Wenn weniger als oder gleich 50 % der Fragen in einer Domäne fehlen, werden die fehlenden Items anhand des Durchschnitts der nicht fehlenden Items im selben Bereich ergänzt und auf die nächste ganze Zahl gerundet. - Umwandlung der rohen Domänenscores in T-Scores unter Verwendung des PROMIS-Bewertungshandbuchs. Ein T-Score von 50 entspricht dem Durchschnitt der allgemeinen Bevölkerung in den Vereinigten Staaten. Höhere Symptombelastung weisen auf eine erhöhte Symptombelastung hin, während höhere Funktionswerte eine bessere Funktionsfähigkeit anzeigen. - Umwandlung der T-Scores in Theta-Werte: $\text{Theta} = (T - 50) / 10$, Anwendung des SAS-Codes unter Verwendung der Theta-Werte zur Berechnung eines PROPr-Scores. Der Code heißt MAUT und ist unter hub.com/janelhanmer/PROPr verfügbar. Die PROPr Scores reichen von 0 (sehr schlecht, dem Tode nahe) bis 1 (perfekt, ideale Gesundheit). Die Daten wurden auf die jeweilige Studienwoche abgebildet, gemittelt und für die Zusammenfassung und Analyse verwendet. Wenn für einen Besuch keine Bewertung zur Verfügung stand, wurde der Score für diesen Besuch als fehlend betrachtet. Die Baseline definiert als die letzte nicht fehlende Bewertung an oder vor dem ersten Tag [34]. <u>ANCOVA:</u> Die primäre Auswertungsmethode der Veränderung gegenüber der Baseline war laut SAP ein ANCOVA-Modell mit den beiden Stratifizierungsfaktoren „Pankreatitis Vorgeschichte (ja / nein) und „vorherige Behandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein) und der Behandlungsgruppe als Faktoren und dem Baseline Score des PROPr als Kovariate analysiert [34]. <u>Deskriptive Statistik</u> Die Punktwerte auf Item-Ebene und dem zusammengesetzten Gesamtscore (PROPr Health Utility Score) sowie ihre Veränderungen gegenüber der Baseline wurden nach Behandlungsgruppe und Studienwoche im Zeitverlauf mit Hilfe deskriptiver Statistik zusammengefasst [34]. <u>Responder-Analyse:</u> Post hoc, wurde eine Responder-Analyse des PROPr Scores durchgeführt, um eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu ermöglichen. Als Responder gelten Patienten, die zu Monat 6 bzw. Monat 12 eine Verbesserung oder Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite hatten. Post hoc wurde das RR inkl. 95 % KI und p-Wert (CMH) berechnet, um eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu ermöglichen [47]. Die Analyse war stratifiziert für die beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein) [47]. Fehlende Daten wurden nicht imputiert. <u>Definition des Auswertungszeitpunktes:</u> Monat 6 war definiert als Mittelwert der nicht-fehlenden Werte der Wochen 23, 25 und 27 [32, 34]. Monat 12 war definiert als Mittelwert der nicht-fehlenden Werte der Wochen 51 und 53 [32, 34]. Die Baseline ist definiert als die letzte nicht-fehlende Messung vor der ersten Gabe der Studienmedikation [34].
	Abkürzungen: ANCOVA = Analysis of Covariance; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; eCOA = electronic Clinical Outcome Assessment; EDC = Electronic Data Collection; FAS = Full Analysis Set; FCS = familiäres Chylomikronämie-Syndrom; KI = Konfidenzintervall; MAUT = Multi-Attribute Utility Theory;

Studie	Operationalisierung
NRS = numerische Bewertungsskala; PROMIS = Patient Reported Outcomes Measurement Information System; PROPr = PROMIS Preference Scoring System; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko	
Quelle: CSR [32]; SAP-Version 4.0 [34]; Zusatzanalysen 2025 [47]	

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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: PROPr 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
Balance	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
Abkürzungen: ITT = Intention-to-treat; PROPr = PROMIS Preference Scoring System; RCT = randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *PROPr* der Studie *Balance* wird als hoch eingestuft. Bei der *Balance* Studie handelt es sich um eine RCT, bei der sowohl der Prüfarzt, das medizinische Personal als auch die Patienten gegenüber der Behandlung verblindet waren. Die Rücklaufquoten der Fragebögen waren zu allen ausgewerteten Zeitpunkten $\geq 70\%$. Jedoch gingen nicht zu jedem Zeitpunkt Daten von $> 95\%$ der ITT-Population in die Analysen ein (Veränderung zu Baseline in Monat 6: 77,3 % im Olezarsen 80 mg-Arm und 82,6 % im Placebo-Arm; Monat 12: 68,2 % im Olezarsen 80 mg-Arm und 78,3 % im Placebo-Arm). Daher ist das ITT-Prinzip nicht erfüllt. Die Analysen waren im SAP präspezifiziert [34]. Post hoc Analysen wurden durchgeführt, um eine Quantifikation des Zusatznutzens gemäß den Kriterien des IQWiGs [36] zu ermöglichen. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es werden die folgenden Analysen für den PROPr dargestellt:

- ANCOVA der Veränderung zu Baseline zu Monat 6 und zu Monat 12 (Tabelle 4-43)
- Responder-Analyse der Patienten mit Verbesserung oder Verschlechterung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite (Tabelle 4-44)
- Deskriptive Daten, inklusive aller Rücklaufquoten werden in Anhang 4-G (siehe Tabelle 4-84) dargestellt.

ANCOVA der Veränderung zur Baseline zu Monat 6 und 12

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von FCS-Patienten ist stark beeinträchtigt – sowohl durch die hohe körperliche Symptombelastung – als auch durch erhebliche psychosoziale Herausforderungen [23, 28, 67, 71]. Besonders die strikte Fettrestriktion (< 15–20 g/Tag) erschwert soziale Teilhabe und führt zu Isolation, Angst und depressiven Symptomen. Viele Betroffene leiden unter chronischer Fatigue, der ständigen Sorge vor Pankreatitis sowie Einschränkungen im Alltag und Berufsleben. Diese Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden anhand des PROPr Scores erhoben und die Veränderungen gegenüber der Baseline zu Monat 6 und 12 explorativ analysiert. Die Ergebnisse der ANCOVA sind in Tabelle 4-43 dargestellt.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung des PROPr Scores nach Monat 6 und Monat 12 im Vergleich zur Baseline (kontinuierliche Auswertung) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population)

Studienarm	Baseline ^a Anzahl n Mittelwert (SD; SEM)	Analyse- zeitpunkt ^{b,c} Anzahl n Mittelwert (SD; SEM)	Prozentuale Änderung zu Baseline ^c Anzahl n LSM [95 % KI]	Olzearsen 80 mg vs. Placebo LSM-Differenz [95 % KI], p-Wert
Monat 6 ^b				
Olezarsen 80 mg (N = 22)	19 0,411 (0,2630; 0,0603)	19 0,447 (0,2702; 0,0620)	17 0,045 [-0,041; 0,131]	0,026 [-0,085; 0,137] p = 0,6427
Placebo (N = 23)	20 0,434 (0,2915; 0,0652)	22 0,482 (0,2582; 0,0550)	19 0,019 [-0,058; 0,096]	
Monat 12 ^b				
Olezarsen 80 mg (N = 22)	19 0,411 (0,2630; 0,0603)	17 0,382 (0,2633; 0,0638)	15 0,016 [-0,084; 0,117]	-0,009 [-0,140; 0,121] p = 0,8876
Placebo (N = 23)	20 0,434 (0,2915; 0,0652)	21 0,496 (0,2883; 0,0629)	18 0,026 [-0,063; 0,114]	

^a Die Baseline wurde als die letzte nicht fehlende Bewertung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments definiert. [32, 34].

^b Der primäre Analysezeitpunkt Monat 6 war definiert als Mittelwert der Wochen 23, 25 und 27 [32]. Der Analysezeitpunkt Monat 12 war definiert als Mittelwert der Wochen 51 und 53 [32].

^c Die Veränderung gegenüber der Baseline wurde anhand eines ANCOVA-Modells mit den beiden Stratifizierungsfaktoren und der Behandlungsgruppe als Faktoren und dem Baseline Score des PROPr als Kovariate analysiert.

Abkürzungen: ANCOVA = Analysis of Covariance; FAS = Full Analysis Set; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Means; PROMIS = Patient Reported Outcomes Measurement Information System;

Studienarm	Baseline ^a Anzahl n Mittelwert (SD; SEM)	Analyse- zeitpunkt ^{b,c} Anzahl n Mittelwert (SD; SEM)	Prozentuale Änderung zu Baseline ^c Anzahl n LSM [95 % KI]	Olezarsen 80 mg vs. Placebo LSM-Differenz [95 % KI], p-Wert
PROPr = PROMIS Preference Scoring System; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SD = Standardabweichung; SEM = Standardfehler des Mittelwerts Quelle: CSR Tabelle 14.2.4.3.13 [32]				

Die explorative Analyse der Veränderungen gegenüber der Baseline für den PROPr Score ergab weder in Bezug auf den Gesamtscore zu Monat 6 noch zu Monat 12 (siehe Tabelle 4-43) einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (LSM [95 % KI] Differenz zu Monat 6: 0,026 [-0,085; 0,137], $p = 0,6427$; LSM [95 % KI] Differenz zu Monat 12: -0,009 [-0,140; 0,121], $p = 0,8876$). Zudem wird auch in der ANCOVA der einzelnen Domänen kein Unterschied festgestellt. Dieses Ergebnis bestätigte sich ebenfalls in Sensitivitätsanalysen des Endpunktes unter Imputation fehlender Werte (siehe CSR) [32]. Analog zum PROPr gibt es keine signifikanten Unterschiede in den Short Forms zum Schmerzempfinden (LSM [95 % KI] Differenz zu Monat 12: 2,46 [-2,62; 7,53], $p = 0,3366$) oder zur kognitiven Funktion (LSM [95 % KI] zu Monat 12: -5,45 [-11,34; 0,43], $p = 0,0680$) (siehe CSR) [32].

Responder-Analysen

Post hoc wurden die Veränderungen (Verbesserung / Verschlechterung) des PROPr Scores gegenüber der Baseline zu Monat 6 und 12 analysiert. Die Ergebnisse dieser Responder-Analyse sind in Tabelle 4-44 dargestellt.

Tabelle 4-44 Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
Veränderung des PROPr Scores nach Monat 6 und Monat 12 im Vergleich zur Baseline (Responder Analyse zur Verbesserung / Verschlechterung des Gesamtscore im ≥ 15 % der Skalenspannweite) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population; beobachtete Fälle)

	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)	Olezarsen vs. Placebo RR [95 % KI], p- Wert ^a
Verbesserung^b des PROPr Scores zu Monat 6			
Anzahl mit Angabe – n (%) ^c	17 (77,3 %)	19 (82,6 %)	RR: 1,1273 [0,8212; 1,5477] iRR: 0,8871 [0,6461; 1,2177] $p = 0,452$
Anzahl Responder – n (%) ^d	4 (23,5 %)	2 (10,5 %)	
Anzahl Non-Responder – n (%) ^d	13 (76,5 %)	17 (89,5 %)	

	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)	Olezarsen vs. Placebo RR [95 % KI], p- Wert ^a
Verschlechterung ^c des PROPr Scores zu Monat 6			
Anzahl mit Angabe – n (%) ^c	17 (77,3 %)	19 (82,6 %)	RR: 0,9937 [0,8376; 1,1790] iRR: 1,0063 [0,8482; 1,1939] p = 0,949
Anzahl Responder – n (%) ^d	1 (5,9 %)	2 (10,5 %)	
Anzahl Non-Responder – n (%) ^d	16 (94,1 %)	17 (89,5 %)	
Verbesserung ^b des PROPr Scores zu Monat 12			
Anzahl mit Angabe – n (%) ^c	15 (68,2 %)	18 (78,3 %)	RR: 0,9908 [0,6587; 1,4903] iRR: 1,0093 [0,6710; 1,5181] p = 0,964
Anzahl Responder – n (%) ^d	4 (26,7 %)	4 (22,2 %)	
Anzahl Non-Responder – n (%) ^d	11 (73,3 %)	14 (77,8 %)	
Verschlechterung ^c des PROPr Scores zu Monat 12			
Anzahl mit Angabe – n (%) ^c	15 (68,2 %)	18 (78,3 %)	RR: 0,9667 [0,7116; 1,3133] iRR: 1,0344 [0,7614; 1,4053] p = 0,831
Anzahl Responder – n (%) ^d	2 (13,3 %)	3 (16,7 %)	
Anzahl Non-Responder – n (%) ^d	13 (86,7 %)	15 (83,3 %)	

^a Das RR und p-Wert (CMH) wurden stratifiziert nach beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein). Fehlende Daten wurden nicht imputiert.

^b Eine Verbesserung war definiert eine Erhöhung des Scores um ≥ 15% der Skalenspannweite zu Monat 6 (Primary Analysis Time Point; Mittelwert Woche 23, 25, 27) bzw. zu Monat 12 (Mittelwert Woche 51, 53).

^c Die Prozentzahlen basierten auf der Gesamtanzahl der Patienten in jedem Studienarm.

^d Die Prozentzahlen basierten auf der Anzahl der verfügbaren Patienten zu jedem Zeitpunkt (Monat 6 oder Monat 12) in jedem Studienarm.

^e Eine Verschlechterung war definiert eine Erniedrigung des Scores um ≥ 15% der Skalenspannweite zu Monat 6 (Primary Analysis Time Point; Mittelwert Woche 23, 25, 27) bzw. zu Monat 12 (Mittelwert Woche 51, 53).

Abkürzungen: CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; FAS = Full Analysis Set; iRR = inverses relatives Risiko; KI = Konfidenzintervall; PROMIS = Patient Reported Outcomes Measurement Information System; PROPr = PROMIS Preference Scoring System; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko;

Quelle: Zusatzanalysen 2025 [47]

Die Responder-Analyse ergab, dass weder nach 6 Monaten (RR [95 % KI]: 1,1273 [0,8212; 1,5477], p = 0,452) noch nach 12 Monaten (RR [95 % KI]: 0,9908 [0,6587; 1,4903], p = 0,964; siehe Tabelle 4-44) eine klinisch relevante Verbesserung im Olezarsen-Arm im Vergleich zu Placebo vorlag. Analog zeigte sich auch kein statistisch signifikanter Einfluss der Behandlung mit Olezarsen 80 mg im Vergleich zu Placebo auf eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (RR [95 % KI] zu Monat 6: 0,9937 [0,8376; 1,1790],

$p = 0,949$; RR [95 % KI] zu Monat 12: 0,9667 [0,7116; 1,3133], $p = 0,831$; siehe Tabelle 4-44). Der Großteil der Patienten hat sowohl zu Monat 6 als auch zu Monat 12 keine Veränderungen der Symptomlast angegeben und wurden als Non-Responder aufgeführt (Tabelle 4-44). Diese stabile gesundheitsbezogene Lebensqualität spiegelt sich ebenfalls im Gesamtscore innerhalb der jeweiligen Behandlungsarmen über den Behandlungszeitraum hinweg wider (Tabelle 4-82, Anhang 4-G).

Fazit

Unter der Behandlung mit Olezarsen zeigt sich eine stabile gesundheitsbezogene Lebensqualität für FCS-Patienten.

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da nur eine bewertungsrelevante Studie vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.8 Endpunkt Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunktes Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
Balance	Erhebung Alle gemeldeten unerwünschten Ereignisse (UEs) wurden nach SOC und PT unter Verwendung der Version 26.0 von MedDRA klassifiziert [34]. Ein UE ist definiert als jede der folgenden Situationen [33]: • Jedes unerwünschte und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich abnormaler Laborbefunde), Symptom oder jede Erkrankung, die vorübergehend mit der Anwendung eines Arzneimittels in Zusammenhang steht, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Arzneimittel angenommen wird oder nicht. • Jede neue Erkrankung oder Verschlimmerung einer bestehenden Erkrankung (Verschlechterung der Art, Häufigkeit oder Schwere einer bekannten Erkrankung). • Wiederauftreten einer intermittierenden Erkrankung (z. B. Kopfschmerzen), die zur Baseline nicht vorhanden war. • Jede Verschlechterung eines Laborwertes oder eines anderen klinischen Tests (z. B. EKG, Röntgen), die mit Symptomen verbunden ist oder zu einer Änderung der Studienbehandlung, der Begleitbehandlung oder zum Abbruch der Behandlung mit dem Arzneimittel führt. • Unerwünschte Ereignisse, die im Zusammenhang mit einer protokollvorgeschriebenen Intervention stehen, einschließlich solcher, die vor der Zuweisung der Studienbehandlung auftreten (z. B. Screening invasiver Verfahren wie Biopsien). Ein UE wird als TEAE definiert, wenn es nach der ersten Dosis des Studienmedikaments auftrat oder wenn es vor der ersten Dosis des Studienmedikaments auftrat und sich anschließend verschlimmerte [34]. Änderte sich der Schweregrad eines unerwünschten Ereignisses während der Studie, wurde für jeden Schweregrad ein separates UE auf dem CRF vermerkt [34]. Der Eintrag zum ersten und zum zweiten Schweregrad werden anhand des Startdatums des UE identifiziert. Das Startdatum des zweiten Eintrags ist das Enddatum des ersten Eintrags. Diese verknüpften Ereignisse sollten paarweise verglichen werden. Beispielweise kann dann der Schweregrad (mild / moderat / schwer) und das Ausmaß des Schweregrades (schwerwiegend ja / nein) der UEs den beiden Einträgen in einem Paar verglichen werden [34] Der Schweregrad der UEs wird wie folgt eingestuft [33]: • Mild: Das Ereignis ist für den Patienten leicht zu tolerieren und beeinträchtigt seine üblichen täglichen Aktivitäten nicht. • Moderat: Das Ereignis verursacht dem Patienten größere Beschwerden und unterbricht seine üblichen täglichen Aktivitäten. • Schwer: Das Ereignis führt zu einer Arbeitsunfähigkeit und beeinträchtigt die üblichen täglichen Aktivitäten des Patienten erheblich. Der Schweregrad von UEs im Zusammenhang mit Labortests wird anhand der Kriterien der CTCAE Version 5.0, November 2017 bewertet [33].

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) sind definiert als unerwünschte Ereignisse, die [33]:

- den Tod eines Patienten zur Folge hatten,
- unmittelbar lebensbedrohlich waren,
- eine Hospitalisierung oder eine verlängerte Hospitalisierung erforderlich machten,
- eine anhaltende oder schwerwiegende Behinderung oder Einschränkung verursachten,
- eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich zogen oder,
- ein wichtiges medizinisches Ereignis war, das nicht tödlich oder lebensbedrohlich war oder eine Hospitalisierung zur Folge hatte, sofern es nach einer angemessenen medizinischen Einschätzung den Patienten gefährdete und eine medizinische oder chirurgische Maßnahme zur Folge hatte, um eines der oben aufgezählten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zu verhindern.

Ein AESI ist definiert, als ein Ereignis, welches sowohl schwerwiegende als auch nicht schwerwiegend ist, und reflektiert ein wissenschaftliches und medizinisches Problem, welches für das Arzneimittel spezifisch ist. Für dieses Ereignis kann eine laufende Überwachung und eine rasche Mitteilung durch den Prüfarzt an den Sponsor angemessen sein. Im Fall von Olezarsen wurden folgende AESI aufgenommen [33]:

- Starke Absenkung der Thrombozytenzahl $< 50.000/\text{mm}^3$ in Verbindung mit einer schweren Blutung oder einer klinisch relevanten nicht-schweren Blutung oder eine Thrombozytenzahl von $< 25.000/\text{mm}^3$ unabhängig von einer schweren Blutung oder einer klinisch relevanten nicht-schweren Blutung;
- Erfordernis der Einnahme von Medikamenten (wie Antihistaminika, Paracetamol, Kortikosteroide usw.) als Vorbehandlung zur Vermeidung einer Überempfindlichkeitsreaktion oder des Wiederauftretens einer früheren Überempfindlichkeitsreaktion.

Als andere UE von Interesse waren definiert [32]:

- ISR
- Lokale Hautreaktionen an der Injektionsstelle
- FLR
- Blutungsereignisse
- Thrombozytopenie (einschließlich Thrombozytenzahlabnahme)
- Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anstieg der Leukozytenzahl und der Eosinophilenzahl)
- Nierenfunktionsstörungen (einschließlich Abnahme der eGFR und Anstieg von Kreatinin, UACR und UPCR)
- therapieassoziierte Leberfunktionsstörungen (einschließlich Erhöhungen von ALT, AST, GGT, Bilirubin und ALP)
- Veränderung der Blutzuckerwerte (Dysglykämie einschließlich Hypoglykämie, Hyperglykämie und Erhöhungen des Hämoglobins A1c)

Erhebungszeitraum

Alle während der Studiendauer auftretenden UE, d. h. alle TEAE, wurden betrachtet [32].

Statistische Analyse

Alle Analysen basieren auf dem Safety Set [32, 34].

Alle Sicherheitsendpunkte, die den Anteil der Patienten darstellen, bei denen irgendeine Art von UE auftritt, wurden als binäre Endpunkte behandelt [47]. Für die Analyse der UE wurde kein statistisches Modell (keine Stratifizierung, keine logistische Regression) verwendet.

Die folgenden Statistiken wurden post hoc bereitgestellt, um den Kriterien der Nutzenbewertung zu entsprechen [47]:

- RR mit einem zweiseitigen 95%-KI
- Der p-Wert wurde mit dem Fisher's Exakt Test ermittelt

Eine Zusammenfassung (Häufigkeit und Prozentsatz) wird für die folgenden Kategorien präsentiert:

- Gesamtrate der UEs
 - differenziert nach Schweregrad (mild, moderat, schwer)
 - SUEs
 - jegliche UEs, die zum Tod führten
 - jegliche UEs, die zum Studienabbruch führten
- Gesamtrate der AESI

Analysen nach SOC oder nach SOC und PT werden für die folgenden Kategorien präsentiert:

- Gesamtrate der UEs (mit Inzidenz ≥ 10 % in mind. einem Studienarm)
- Gesamtrate der schweren UE und der SUE (mit Inzidenz ≥ 5 % in mind. einem Studienarm)
- Andere UE von Interesse nach Schweregrad

Im Rahmen dieses Nutzendossiers werden die Gesamtraten über unerwünschte Ereignisse dargestellt. Es werden die Gesamtraten der Inzidenzen jeglicher UE, jeglicher UE aufgeteilt nach Schweregrad, SUE, Therapieabbrüche, der AESI und der anderen UE von Interesse aufgeteilt nach Behandlungsgruppe präsentiert. Ein Patient wurde nach dem maximalen Schweregrad klassifiziert, wenn der Patient ein oder mehrere Ereignisse gemeldet hat. UEs mit fehlendem Schweregrad wurden als „Fehlend“ klassifiziert. Zudem wurden die jeglichen UE, die bei ≥ 10 % der Patienten eines Behandlungsarms auftraten, und die schweren und schwerwiegenden UE, die bei ≥ 5 % der Patienten eines Behandlungsarms auftraten, nach SOC und PT dargestellt. Auf eine separate Darstellung der UE, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, wird verzichtet, da diese Information in den Tabellen zu den UE nach SOC und PT bei ≥ 10 % eines Studienarms enthalten ist.

Abkürzungen: AESI = adverse event of special interest; ALP = alkaline Phosphatase; ALT = Alanin-aminotransferase; AST = Aspartataminotransferase; CRF = Case Report Form; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EKG = Elektrokardiogramm; FLR = flu-like reaction; GGT = Gammaglutamyltransferase; ISR = Reaktionen an der Injektionsstelle; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = Preferred term; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE = treatment-emergent adverse event; UACR = Albumin/Kreatinin Ratio im Urin; UE = unerwünschtes Ereignis; UPCR = Protein/Kreatinin Ratio im Urin
Quelle: CSR [32]; SAP-Version 4.0 [34]; Zusatzanalysen 2025 [47]

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 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Balance	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Abkürzungen: ITT = Intention-to-treat; RCT = randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Sicherheit* der Studie Balance wird als niedrig eingestuft. Bei der Balance Studie handelt es sich um eine RCT, bei der sowohl der Prüfarzt, das medizinische Personal als auch die Patienten gegenüber der Behandlung verblindet waren [33]. Das Safety Set entspricht der ITT-Population, daher ist das ITT-Prinzip umgesetzt [32]. Die Analysen waren im SAP präspezifiziert [34]. Post hoc Analysen wurden durchgeführt, um eine Quantifikation des Zusatznutzens gemäß den Kriterien des IQWiGs [36] zu ermöglichen. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es werden die folgenden Analysen dargestellt:

- Zusammenfassung der Gesamtrate jeglicher UE (Tabelle 4-47)
 - Nach Schweregrad
 - SUE
 - UE, die zum Tod führten
 - UE, die zum Studienabbruch führten
- Gesamtrate jeglicher UE nach SOC und PT (mit Inzidenz $\geq 10\%$ in mind. einem Studienarm) (Tabelle 4-48)
- Gesamtrate UE nach Schweregrad „schwer“ (mit Inzidenz $\geq 5\%$ in einem Studienarm) nach SOC und PT (Tabelle 4-49)
- Gesamtrate der SUE (mit Inzidenz $\geq 5\%$ in mind. einem Studienarm) nach SOC und PT (Tabelle 4-50)
- Gesamtrate jeglicher AESI nach PT und Schweregrad (Tabelle 4-51)
- Zusammenfassung der anderen UE von Interesse nach Schweregrad (Tabelle 4-52)

4.3.1.3.8.1 Gesamtrate der UE

Die Gesamtrate der UE nach Schweregrad, SUE, sowie UE die zum Tod oder zum Studienabbruch führten sind in Tabelle 4-47 dargestellt.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: Gesamtrate der UE nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (Safety Set).

Gesamtrate UE ^a - Anzahl Patienten n ^b (%)	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)	Olezarsen vs. Placebo RR [95 % KI]	p-Wert ^c
Jegliche UEs	19 (86,4 %)	22 (95,7 %)	0,90 [0,75; 1,09]	0,346
Mild ^b	10 (45,5 %)	7 (30,4 %)	1,49 [0,69; 3,22]	0,365
Moderat ^b	8 (36,4 %)	6 (26,1 %)	1,39 [0,58; 3,37]	0,530
Schwer ^b	1 (4,5 %)	9 (39,1 %)	0,12 [0,02; 0,84]	0,0098
SUE	3 (13,6 %)	9 (39,1 %)	0,35 [0,11; 1,12]	0,091
Jegliche UE, die zum Tod führten	0	0	n.b.	n.b.
Jegliche UE, die zum Studienabbruch führten	2 (9,1 %)	0	5,22 [0,26; 102,93]	0,233
^a Dargestellt sind TEAE. Ein TEAE wurde definiert als jedes unerwünschte Ereignis, das bei oder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments auftrat oder sich verschlimmerte. ^b Bei der Zusammenfassung der Anzahl der Patienten (n) wurde ein Patient nur einmal gezählt, auch wenn ein oder mehrere Ereignisse gemeldet wurden. Ein Patient wurde nach dem schlimmsten gemeldeten Schweregrad klassifiziert, wenn der Patient ein oder mehrere Ereignisse meldete. Unerwünschte Ereignisse mit fehlendem Schweregrad wurden für diese Zusammenfassung als „fehlend“ kategorisiert. ^c Fisher's Exakt Test Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; n.b. = nicht berechnet; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE = treatment-emergent adverse event; UE = unerwünschtes Ereignis Quelle: CSR Tabelle 14.3.1.1 [32]; Zusatzanalysen 2025 [47]				

Betrachtet man die Gesamtrate der UEs, so ergab mit 86,4 % im Olezarsen-Arm gegenüber 95,7 % im Placebo-Arm kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 % KI]: 0,90 [0,75; 1,09], p = 0,346; Tabelle 4-47). Bezogen auf den Schweregrad der UE zeigt sich, dass die meisten Patienten im Olezarsen-Arm UEs von „milder“ (45,5 %) oder „moderater“ (36,4 %) Ausprägung hatten (Tabelle 4-47). Schwere UEs traten dagegen deutlich häufiger im Placebo-Arm auf (39,1 %) als im Olezarsen-Arm (4,5 %). Dieser Unterschied war klinisch relevant (**RR [95 % KI]: 0,12 [0,02; 0,84]**) und statistisch signifikant (**p = 0,0098**; Tabelle 4-47). Dadurch lässt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Olezarsen gegenüber Placebo ableiten.

Auch SUEs wurden im Placebo-Arm häufiger (39,1 %) beobachtet als im Olezarsen-Arm (13,6 %), wobei der Unterschied statistisch nicht signifikant war (RR [95 % KI]: 0,35 [0,11; 1,12], p = 0,091; Tabelle 4-47). Zwei Patienten (9,1 %) brachen die Behandlung im Olezarsen-

Arm aufgrund von UEs vorzeitig ab. Todesfälle traten in keinem bewertungsrelevanten Studienarm auf.

4.3.1.3.8.2 Jegliche UE nach SOC und PT

Die Gesamtrate der UE nach SOC und PT sind in Tabelle 4-48 dargestellt.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades nach SOC und PT mit $\geq 10\%$ in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden – Balance Studie (Safety Set).

Jegliche UE ^a - Anzahl Patienten n ^b (%) SOC PT	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)	Olezarsen vs. Placebo RR [95% KI]	p-Wert ^c
Jegliche UE	19 (86,4 %)	22 (95,7 %)	0,90 [0,75; 1,09]	0,346
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (36,4 %)	13 (56,5 %)	0,64 [0,33; 1,24]	0,236
COVID-19	3 (13,6 %)	8 (34,8 %)	0,39 [0,12; 1,29]	0,165
Cellulitis	0	3 (13,0 %)	0,15 [0,01; 2,73]	0,233
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (45,5 %)	16 (69,6 %)	0,65 [0,38; 1,11]	0,136
Abdominalschmerzen	4 (18,2 %)	8 (34,8 %)	0,52 [0,18; 1,49]	0,314
Diarrhö	2 (9,1 %)	6 (26,1 %)	0,35 [0,08; 1,55]	0,243
Pankreatitis	1 (4,5 %)	4 (17,4 %)	0,26 [0,03; 2,16]	0,346
Akute Pankreatitis	0	3 (13,0 %)	0,15 [0,01; 2,73]	0,233
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Injektionsstelle	8 (36,4 %)	8 (34,8 %)	1,05 [0,48; 2,30]	1,000
Fatigue	1 (4,5 %)	4 (17,4 %)	0,26 [0,03; 2,16]	0,346
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	7 (31,8 %)	4 (17,4 %)	1,83 [0,62; 5,39]	0,314
Schmerzen in den Extremitäten	3 (13,6 %)	1 (4,3 %)	3,14 [0,35; 27,92]	0,346
Erkrankungen des Nervensystems	3 (13,6 %)	6 (26,1 %)	0,52 [0,15; 1,84]	0,459
Kopfschmerzen	1 (4,5 %)	3 (13,0 %)	0,35 [0,04; 3,10]	0,608
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (22,7 %)	5 (21,7 %)	1,05 [0,35; 3,12]	1,000

Jegliche UE ^a - Anzahl Patienten n ^b (%) SOC PT	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)	Olezarsen vs. Placebo RR [95% KI]	p-Wert ^c
Verletzungen, Vergiftungen und Komplikationen bei Eingriffen	2 (9,1 %)	3 (13,0 %)	0,70 [0,13; 3,78]	1,000
Untersuchungen	5 (22,7 %)	4 (17,4 %)	1,31 [0,40; 4,24]	0,722
Reduktion der Thrombozytenzahl	3 (13,6 %)	1 (4,3 %)	3,14 [0,35; 27,92]	0,346
Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems	3 (13,6 %)	2 (8,7 %)	1,57 [0,29; 8,51]	0,665
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (4,5 %)	5 (21,7 %)	0,21 [0,03; 1,65]	0,187
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (9,1 %)	5 (21,7 %)	0,42 [0,09; 1,94]	0,414
^a Dargestellt sind TEAE. Ein TEAE wurde definiert als jedes unerwünschte Ereignis, das bei oder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments auftrat oder sich verschlimmerte. Alle TEAE wurden gemäß MedDRA Version 26.0 klassifiziert. ^b Bei der Zusammenfassung der Anzahl der Patienten (n) wurde ein Patient für jede SOC und PT nur einmal gezählt, auch wenn mehrere Ereignisse gemeldet wurden. ^c berechnet mittels Fisher's Exakt Test Abkürzungen: COVID-19 = Coronavirus Infektion 2019; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = Preferred term; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; SOC = Systemorganklasse; TEAE = treatment-emergent adverse event; UE = unerwünschtes Ereignis Quelle: CSR Tabelle 14.3.1.11 [32]; Zusatzanalysen 2025[47]				

Im Olezarsen-Arm waren die am häufigsten berichteten UEs (> 10 %) nach PT abdominale Schmerzen (18,2 %), COVID-19 (13,6 %), eine Reduktion der Thrombozytenzahl (13,6 %) und Schmerzen in den Extremitäten (13,6 %) (Tabelle 4-48).

Im Placebo-Arm traten die PT abdominale Schmerzen, COVID-19 und Durchfall im Placebo-Arm häufiger auf als im Olezarsen-Arm (34,8 %, 34,8 % bzw. 26,1 % der Patienten im Placebo-Arm); andere UEs traten bei weniger oder keinem der Patienten im Placebo-Arm auf. Zudem waren im Placebo-Arm mitunter Pankreatitis (17,4 %), Müdigkeit (17,4 %), Cellulitis (13,0 %), AP (13,0 %), Kopfschmerzen (13,0 %) die häufigsten UEs (Tabelle 4-48).

Im Olezarsen-Arm hatte, im Gegensatz zum Placebo-Arm, nur ein Patient eine Pankreatitis (4,5 %; RR [95 % KI]: 0,26 [0,03; 2,16], p = 0,346; Tabelle 4-48.). Zudem traten bei keinem Patienten im Olezarsen-Arm eine AP auf (0 % im Olezarsen-Arm vs. 13 % im Placebo-Arm; RR [95 % KI]: 0,15 [0,01; 2,73], p = 0,233; Tabelle 4-48). Die Patienten mit AP oder Pankreatitis wurden auch in Abschnitt 4.3.1.3.2 bei der Analyse der bestätigten AP-Ereignisse berücksichtigt.

Auf SOC und PT Ebene lassen sich keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen Olezarsen 80 mg und Placebo feststellen (Tabelle 4-48). Anzumerken ist, dass die Behandlung mit Olezarsen keine klinisch relevante Reduktion der Thrombozytenzahl zur Folge hat (RR [95 % KI]: 3,14 [0,35; 27,92], $p = 0,346$; Tabelle 4-48).

4.3.1.3.8.3 Schwere und schwerwiegende UE nach SOC und PT

Die Gesamtrate der UEs nach Schweregrad „schwer“ und nach SOC und PT sind in Tabelle 4-49 dargestellt.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: Gesamtrate UE nach Schweregrad „schwer“ und SOC und PT mit ≥ 5 % in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (Safety Set).

Schwere UE ^a - Anzahl Patienten n ^b (%) SOC PT	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)	Olezarsen vs. Placebo RR [95% KI]	p-Wert ^c
Jegliche schweren UEs	1 (4,5 %)	9 (39,1 %)	0,12 [0,02; 0,84]	0,0098
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (4,5 %)	7 (30,4 %)	0,15 [0,02; 1,12]	0,047
Akute Pankreatitis	0	3 (13,0 %)	0,15 [0,01; 2,73]	0,233
nekrotisierende Pankreatitis	0	2 (8,7 %)	0,21 [0,01; 4,12]	0,489
Nieren- und Harnwegserkrankungen	0	2 (8,7 %)	0,21 [0,01; 4,12]	0,489
^a Dargestellt sind TEAE. Ein TEAE wurde definiert als jedes unerwünschte Ereignis, das bei oder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments auftrat oder sich verschlimmerte. Alle TEAE wurden gemäß MedDRA Version 26.0 klassifiziert. ^b Bei der Zusammenfassung der Anzahl der Patienten wurde ein Patient für jede SOC und PT nur einmal gezählt, auch wenn mehrere Ereignisse gemeldet wurden. ^c berechnet mittels Fisher's Exakt Test Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = Preferred term; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; SOC = Systemorganklasse; TEAE = treatment-emergent adverse event; UE = unerwünschtes Ereignis Quelle: CSR Tabelle 14.3.1.9 [32]; Zusatzanalysen 2025 [47]				

Die Gesamtrate der SUEs nach SOC und PT mit ≥ 5 % in einem Studienarm ist in Tabelle 4-50 dargestellt.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: Gesamtrate der SUEs nach SOC und PT mit $\geq 5\%$ in mind. einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (Safety Set).

SUE ^a - Anzahl Patienten n ^b (%) SOC PT	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)	Olezarsen vs. Placebo RR [95% KI]	p-Wert ^c
Jegliche SUE	3 (13,6 %)	9 (39,1 %)	0,35 [0,11; 1,12]	0,091
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (9,1 %)	9 (39,1 %)	0,23 [0,06; 0,96]	0,0351
Pankreatitis	1 (4,5 %)	4 (17,4 %)	0,26 [0,03; 2,16]	0,346
Akute Pankreatitis	0	3 (13,0 %)	0,15 [0,01; 2,73]	0,233
nekrotisierende Pankreatitis	0	2 (8,7 %)	0,21 [0,01; 4,12]	0,489
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	2 (8,7 %)	0,21 [0,01; 4,12]	0,489
^a Dargestellt sind schwerwiegende TEAE. Ein TEAE wurde definiert als jedes unerwünschte Ereignis, das bei oder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments auftrat oder sich verschlimmerte. Alle TEAE wurden gemäß MedDRA Version 26.0 klassifiziert. ^b Bei der Zusammenfassung der Anzahl der Patienten wurde ein Patient für jede SOC und PT nur einmal gezählt, auch wenn mehrere Ereignisse gemeldet wurden. ^c berechnet mittels Fisher's Exakt Test Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = Preferred term; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE = treatment-emergent adverse event Quelle: CSR Tabelle 14.3.1.5 [32]; Zusatzanalysen 2025 [47]				

Betrachtet man nur schwere und schwerwiegende UE nach SOC und PT ($\geq 5\%$), so zeigt sich, dass der Anteil der Patienten, bei denen SUEs des Gastrointestinaltraktes auftraten, im Placebo-Arm (39,1 %) höher war als im Olezarsen-Arm (9,1 %). Das RR [95 % KI] liegt hier bei **0,23 [0,06; 0,96]** und einem statistisch signifikanten Fisher's Exakt p-Wert von **0,0351** (Tabelle 4-50). Ein vergleichbarer Effekt lässt sich bei der Gesamtrate der UE nach Schweregrad „schwer“ in Tabelle 4-49 erkennen (**RR [95 % KI]: 0,15 [0,02; 1,12], p = 0,047**). Dadurch lässt sich ein **geringer Zusatznutzen** gegenüber Placebo ableiten. Zu den Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts gehören (akute) Pankreatitis, wie auch nekrotisierende Pankreatitis. Im Olezarsen 80 mg-Arm kam es zu keinen akuten oder nekrotisierenden Pankreatitiden (Tabelle 4-50). Nur ein Patient im Olezarsen-Arm (4,5 %) erlitt eine Pankreatitis, wohingegen 17,4 % der Patienten im Placebo-Arm eine Pankreatitis, 13 % eine AP und 8,7 % eine nekrotisierende Pankreatitis erlitten (Tabelle 4-50). Die Patienten mit AP oder Pankreatitis wurden auch in Abschnitt 4.3.1.3.2 bei der Analyse der bestätigten AP-Ereignisse berücksichtigt. Der Anteil der Patienten die SUE nach der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ lag bei 0 % im Olezarsen-Arm, während im Placebo-Arm 8,7 % ein solches SUE hatten (RR [95 % KI]: 0,21 [0,01; 4,12], p = 0,489, Tabelle 4-50).

4.3.1.3.8.4 AESI nach PT und Schweregrad

Die Gesamtrate der AESI nach PT und Schweregrad sind in Tabelle 4-51 dargestellt.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit: Gesamtrate AESI nach PT und Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (Safety Set)

AESI ^a - Anzahl Patienten n ^b (%)	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)	Olezarsen vs. Placebo RR [95%KI]	p-Wert ^c
Reduktion der Thrombozytenzahl	0	0	n.b. ^a	n.b.
Vorbeugende Medikation einer Überempfindlichkeitsreaktion/ der Behandlung einer Überempfindlichkeitsreaktion	0	0	n.b. ^a	n.b.
^a In der Balance Studie traten keine AESI auf. Ein AESI wurde definiert als: 1. Verringerung der Thrombozytenzahl auf Werte unter 50.000/mm³, begleitet von einem schweren Blutungsereignis oder einem klinisch relevanten nicht schwerwiegenden Blutungsereignis oder einer Verringerung der Thrombozytenzahl auf Werte unter 25.000/mm³, unabhängig von Blutungen; 2. Erfordernis die Einnahme von Medikamenten (wie Antihistaminika, Paracetamol, NSAIDs, Kortikosteroide usw.) als Vorbehandlung zur Vermeidung einer Überempfindlichkeitsreaktion oder eines erneuten Auftretens einer früheren Überempfindlichkeitsreaktion. ^b Bei der Zusammenfassung der Anzahl der Patienten (n) wurde ein Patient nur einmal gezählt, auch wenn ein oder mehrere Ereignisse gemeldet wurden. Ein Patient wurde nach dem schlimmsten gemeldeten Schweregrad klassifiziert, wenn der Patient ein oder mehrere Ereignisse meldete. Unerwünschte Ereignisse mit fehlendem Schweregrad wurden für diese Zusammenfassung als „fehlend“ kategorisiert. ^c Fisher's Exakt Test Abkürzungen: AESI = adverse event of special interest; KI = Konfidenzintervall; n.b. = nicht berechnet; NSAID = Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug; PT = Preferred Term; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko, TEAE = treatment-emergent adverse event Quelle: CSR Tabelle 14.3.1.1 [32]				

In der Balance Studie traten keine Ereignisse auf, die den vordefinierten AESI entsprechen (siehe Tabelle 4-51).

4.3.1.3.8.5 Andere UE von Interesse nach Schweregrad

Die Gesamtrate der anderen UE von Interesse in der Balance werden in Tabelle 4-52 nach Schweregrad dargestellt.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit: Gesamtrate der anderen UE von Interesse nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (Safety Set)

Andere UE von Interesse ^a - Anzahl Patienten n ^b (%)	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)	Olezarsen vs. Placebo RR [95%KI]	p-Wert ^c
Patienten mit ≥ 1 ISR^d				
Jegliche ISR	3 (13,6 %)	2 (8,7 %)	1,57 [0,29; 8,51]	0,665
Mild	3 (13,6 %)	2 (8,7 %)	1,57 [0,29; 8,51]	0,665
Moderat	0	0	n.b.	n.b.
Schwer	0	0	n.b.	n.b.
Patienten mit ≥ 1 FLR^e – n (%)				
Jegliche FLR	1 (4,5 %)	0	3,13 [0,13; 72,99]	0,489
Mild	0	0	n.b.	n.b.
Moderat	1 (4,5 %)	0	3,13 [0,13; 72,99]	0,489
Schwer	0	0	n.b.	n.b.
Patienten mit ≥ 1 Blutungsereignis^f – n (%)				
Jegliche Blutungsereignisse	4 (18,2 %)	4 (17,4 %)	1,05 [0,30; 3,67]	1,000
Mild	4 (18,2 %)	3 (13,0 %)	1,39 [0,35; 5,53]	0,699
Moderat	0	0	n.b.	n.b.
Schwer	0	1 (4,3 %)	0,35 [0,01; 8,11]	1,000
Patienten mit ≥ 1 Thrombozytopenie^g – n (%)				
Jegliche Thrombozytopenie	3 (13,6 %)	1 (4,3 %)	3,14 [0,35; 27,92]	0,346
Mild	2 (9,1 %)	1 (4,3 %)	2,09 [0,20; 21,45]	0,608
Moderat	1 (4,5 %)	0	3,13 [0,13; 72,99]	0,489
Schwer	0	0	n.b.	n.b.
Patienten mit ≥ 1 Überempfindlichkeitsreaktion – n (%)				
Jegliche Überempfindlichkeitsreaktion SMQ^h	0	3 (13,0 %)	0,15 [0,01; 2,73]	0,233
Mild	0	3 (13,0 %)	0,15 [0,01; 2,73]	0,233
Moderat	0	0	n.b.	n.b.
Schwer	0	0	n.b.	n.b.
Jegliche Überempfindlichkeitsreaktion FMQⁱ	2 (9,1 %)	1 (4,3 %)	2,09 [0,20; 21,45]	0,608
Mild	1 (4,5 %)	1 (4,3 %)	1,05 [0,07; 15,71]	1,000
Moderat	1 (4,5 %)	0	3,13 [0,13; 72,99]	0,489

Andere UE von Interesse ^a - Anzahl Patienten n ^b (%)	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)	Olezarsen vs. Placebo RR [95%KI]	p-Wert ^c
Schwer	0	0	n.b.	n.b.
Patienten mit ≥ 1 Nierenfunktionsstörung^j – n (%)				
Jegliche Nierenfunktionsstörungen	0	2 (8,7 %)	0,21 [0,01; 4,12]	0,489
Mild	0	0	n.b.	n.b.
Moderat	0	0	n.b.	n.b.
Schwer	0	2 (8,7 %)	0,21 [0,01; 4,12]	0,489
Patienten mit ≥ 1 Leberfunktionsstörung – n (%)				
Jegliche therapieassoziierte Leberfunktionsstörungen^k	2 (9,1 %)	3 (13,0 %)	0,70 [0,13; 3,78]	1,000
Mild	1 (4,5 %)	2 (8,7 %)	0,52 [0,05; 5,36]	1,000
Moderat	1 (4,5 %)	0	3,13 [0,13; 72,99]	0,489
Schwer	0	1 (4,3 %)	0,35 [0,01; 8,11]	1,000
Jegliche Leberschädigungen FMQ^l	2 (9,1 %)	2 (8,7 %)	1,05 [0,16; 6,79]	1,000
Mild	1 (4,3 %)	1 (4,3 %)	1,05 [0,07; 15,71]	1,000
Moderat	1 (4,5 %)	0	3,13 [0,13; 72,99]	0,489
Schwer	0	1 (4,3 %)	0,35 [0,01; 8,11]	1,000
Patienten mit ≥ 1 Veränderung der Blutzuckerwerte (FMQ)^m – n (%)				
Jegliche Veränderung der Blutzuckerwerte (FMQ)	2 (9,1 %)	4 (17,4 %)	0,52 [0,11; 2,57]	0,665
Mild	2 (9,1 %)	1 (4,3 %)	2,09 [0,20; 21,45]	0,608
Moderat	0	2 (8,7 %)	0,21 [0,01; 4,12]	0,489
Schwer	0	1 (4,3 %)	0,35 [0,01; 8,11]	1,000

^a Weitere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse waren Reaktionen an der Injektionsstelle, lokale Hautreaktionen an der Injektionsstelle, grippeähnliche Reaktionen, Blutungsereignisse, Thrombozytopenie-Ereignisse (einschließlich Verminderung der Thrombozytenzahl), Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anstieg der Leukozytenzahl und der Eosinophilen), Nierenfunktionsstörungen (einschließlich Verminderung der eGFR und Anstieg von Kreatinin, UACR und UPCR), abnormale Leberfunktionswerte (einschließlich Anstieg von ALT, AST, GGT, Bilirubin und ALP) sowie Dysglykämieereignisse (einschließlich Hypoglykämie, Hyperglykämie und Anstieg des Hämoglobins A1c).

^b Bei der Zusammenfassung der Anzahl der Patienten (n) wurde ein Patient nur einmal gezählt, auch wenn ein oder mehrere Ereignisse gemeldet wurden. Ein Patient wurde nach dem schlimmsten gemeldeten Schweregrad klassifiziert, wenn der Patient ein oder mehrere Ereignisse meldete.

^c berechnet mittels Fisher's Exakt Test

^d Eine ISR wurde definiert als jedes UE nach PTs, die „Injektionsstelle“ enthielten und mindestens 2 Tage andauerten.

^e Eine FLR ist eine Kombination aus FLR1 und FLR2. Eine FLR1 wurde definiert als UE nach PTs, die „grippeähnliche Erkrankung“, „Fieber“, „Hitzegefühl“, „erhöhte Körpertemperatur“, „Schüttelfrost“, „Muskelschmerzen“ oder „Gelenkschmerzen“ umfassten und am Tag der Injektion oder am Tag danach

Andere UE von Interesse ^a - Anzahl Patienten n ^b (%)	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)	Olezarsen vs. Placebo RR [95%KI]	p-Wert ^c
auftraten. Eine FLR2 wurde definiert als UE nach PT, darunter entweder „grippeähnliche Erkrankung“ oder „Fieber“ oder „Hitzegefühl“ oder „erhöhte Körpertemperatur“ sowie mindestens zwei der folgenden Symptome nach PTs: „Schüttelfrost“, „Myalgie“ oder „Arthralgie“, die am Tag der Injektion oder am Tag danach auftraten. ^f Bei Blutungsereignisse wurde die „Blutungen“-SMQ (narrow & broad) verwendet. ^g Thrombozytopenien wurden gemäß dem MedDRA-Oberbegriff „Thrombozytopenien“ oder dem PT „verminderte Thrombozytenzahl“ definiert. ^h Bei Überempfindlichkeitsreaktionen wurde die „Überempfindlichkeitsreaktionen“-SMQ (narrow) verwendet. ⁱ Bei Überempfindlichkeitsreaktionen (FMQ) wurde die „Überempfindlichkeit“-FMQ (broad) verwendet. Es traten keine Ereignisse auf, die auf die „Überempfindlichkeit“-FMQ (narrow) zutrafen. ^j Nierenfunktionsstörung wurden gemäß der „akutes Nierenversagen“-SMQ (narrow & broad) und der „akutes Nierenversagen“-FMQ (narrow & broad) definiert. Es traten keine Ereignisse auf, die auf die „akutes Nierenversagen“-FMQ zutraf. ^k Therapieassoziierte Leberfunktionsstörungen wurden gemäß der „Drug Related Hepatic Disorders Comprehensive Search“-SMQ (narrow & broad) definiert. ^l Leberschädigungen wurden gemäß der „Hepatic Injury“-FMQ (narrow) und der „Hepatic Failure“-FMQ (narrow) definiert. Es gab keine Ereignisse, auf die auf die „Hepatic Failure“-FMQ zutraf. ^m Eine Veränderung der Blutzuckerwerte war gemäß der Dysglykämie-assoziierten FMQs (broad) definiert. Abkürzungen: ALP = alkaline Phosphatase; ALT = Alaninaminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FLR = Flu-like reaction; FMQ = FDA Medical Queries; GGT = Gammaglutamyltransferase; ISR = Injection site reaction; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.b. = nicht berechnet; PT = Preferred term; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; SMQ = Standardised MedDRA Queries; UACR = Albumin/Kreatinin Ratio im Urin; UE = unerwünschtes Ereignis; UPCR = Protein/Kreatinin Ratio im Urin Quelle: CSR Tabelle 14.3.2.5, Tabelle 14.3.2.7; Tabelle 14.3.2.9; Tabelle 14.3.2.11.1; Tabelle 14.3.2.12.1; Tabelle 14.3.2.12.7; Tabelle 14.3.2.13.1; Tabelle 14.3.2.14.1; Tabelle 14.3.2.15.1; Tabelle 14.3.2.17.2 [32]; Zusatzanalysen 2025 [47]				

Im Olezarsen-Arm traten während des gesamten Behandlungszeitraums bei drei (13,6 %) Patienten mindestens eine ISR auf, während im Placebo-Arm bei zwei (8,7 %) Patienten mindestens eine ISR auftrat (siehe Tabelle 4-52). Alle ISR hatten einen milden Verlauf und führten zu keiner Dosisreduktion des Studienmedikaments, zum Studienabbruch oder erforderten eine Behandlung ([32]; Tabelle 4-52). Das RR [95 % KI] beträgt 1,57 [0,29; 8,51] ($p = 0,665$) und deutet somit auf keine verstärkten Reaktionen an der Injektionsstelle durch die Behandlung mit Olezarsen hin. Außerdem wiesen keine Patienten eine lokale kutane Reaktion an der Injektionsstelle oder eine anaphylaktische Reaktion auf [32]. Der Anteil der Patienten, die eine FLR aufwiesen, lag im Olezarsen-Arm $< 5\%$ und war gegenüber Placebo nicht klinisch relevant (RR [95 % KI]: 3,13 [0,13; 72,99], $p = 0,489$). Ein weiteres anderes UE von Interesse waren jegliche Thrombozytopenie Ereignisse. Hier lag der Anteil der Patienten im Olezarsen-Arm bei 13,6 %. Die Ereignisse waren größtenteils mild bis moderat und keine Thrombozytopenie war schwer (Tabelle 4-52). Der Anteil der Patienten mit Thrombozytopenien war im Vergleich zu Placebo nicht statistisch signifikant (RR [95 % KI]: 3,14 [0,35; 27,92], $p = 0,346$). Grundlegend war der Anteil an anderen UE von Interesse in der Kategorie Blutungsereignisse in beiden Studienarmen am größten und miteinander

vergleichbar: 17,4 % im Placebo-Arm und 18,2 % im Olezarsen-Arm (RR [95 % KI]: 1,05 [0,30; 3,67], $p = 1$). In der Gesamtschau zeigt sich, dass sich die Gesamtraten der anderen UE von Interesse nicht klinisch relevant zwischen den Studienarmen unterschieden (siehe Tabelle 4-52).

4.3.1.3.8.6 Fazit

Die vorliegenden Auswertungen der UEs belegen eindeutig, dass die Behandlung mit Olezarsen ein vorteilhaftes Sicherheitsprofil aufweist und mit einer deutlich geringeren Rate schwerer und schwerwiegender UEs assoziiert ist. Insbesondere traten schwere UEs im Olezarsen-Arm nur bei 4,5 % der Patienten auf, wohingegen im Placebo-Arm 39,1 % betroffen waren – ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Unterschied (RR: 0,12; 95 % KI: [0,02; 0,84]; $p = 0,0098$), aus dem sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** zugunsten Olezarsen ableiten lässt.

SUEs des Gastrointestinaltrakts, einschließlich akuter oder nekrotisierender Pankreatitis, wurden unter Olezarsen gar nicht bzw. nur in Einzelfällen beobachtet, während diese im Placebo-Arm häufiger auftraten. Auch in weiteren SOC wie „Stoffwechsel und Ernährungsstörungen“, zeigte sich ein günstiges Sicherheitsprofil von Olezarsen.

Die meisten UEs im Olezarsen-Arm waren mild bis moderat ausgeprägt, führten selten zu Therapieabbrüchen (9,1 %), und es kam zu keinen Todesfällen. Behandlungsbedingte AESI wie eine klinisch relevante Reduktion der Thrombozytenzahl oder die Notwendigkeit der Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen traten nicht auf. Reaktionen an der Injektionsstelle waren selten, mild und ohne klinische Relevanz.

Insgesamt belegen diese Ergebnisse, dass Olezarsen nicht nur eine ausgezeichnete Verträglichkeit, sondern auch einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Placebo in Bezug auf die Reduktion schwerer und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, wie AP aufweist.

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da nur eine bewertungsrelevante Studie vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.9 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.¹⁹

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren

¹⁹ unbesetzt

Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

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

Tabelle 4-53: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-54 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-54: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU Dossiers zu verweisen.

Olezarsen verfügt über eine Orphan Drug Designation und wurde als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden am 17. September 2025 von der europäischen Kommission zugelassen [1, 2]. Für diese ist die Darstellung von Subgruppenanalysen im Dossier nicht notwendig [79].

Die gemäß den klinischen Studienprotokollen und den SAP präspezifizierten Subgruppen sind in der CONSORT-Tabelle gelistet (siehe Tabelle 4-77). Aufgrund der geringen Stichprobengröße erfüllt nur die Subgruppe nach Geschlecht die Kriterien der Nutzenbewertung (≥ 10 Patienten pro Subgruppe pro Behandlungsarm, siehe Tabelle 4-85). Es wurden keine Effektmodifikatoren der Behandlung mit Olezarsen identifiziert (siehe CSR und Zusatzanalysen 2025) [32, 47].

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-55: 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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.**

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

Tabelle 4-56: 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>		•	•	•
et cetera	et cetera	et cetera	et cetera		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-57: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

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

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 4.3.1.3.8.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 et cetera). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 4-60: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-21 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-62: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-63: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-24 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

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 4.3.1.3.8.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-64: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-65: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

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

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.8.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Bei Olezarsen (Tryngolza®) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden [1]. In dem zugrundeliegenden Nutzendossier wird der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Olezarsen im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patienten ergänzend zu einer Diät zur Behandlung des genetisch bestätigten FCS basierend auf der zulassungsbegründenden RCT Balance dargestellt [2]. Insgesamt kann anhand der pivotalen RCT Balance ein **Hinweis auf einen Zusatznutzen** abgeleitet werden. Gemäß IQWiG-Methodenpapier gilt die prioritäre Berücksichtigung von RCTs als Maßstab für die Ableitung eines Zusatznutzens [36]. Die Balance Studie zeichnet sich sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene durch ein niedriges Verzerrungspotenzial aus. Somit ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse der Balance Studie als hoch einzustufen. Die Studie war randomisiert, mit Verdeckung der Gruppenzuteilung und einer Verblindung der Patienten und der behandelnden Personen [32, 33]. Es lag ein a priori definierter SAP vor [34]. Post hoc Analysen wurden durchgeführt, um den Anforderungen dieser Nutzenbewertung zu entsprechen [47]. Somit handelt es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Da die FAS-Population der ITT-Population entspricht und alle Patienten der FAS-Population in den Analysen berücksichtigt wurden, ist das ITT-Prinzip ebenso erfüllt. Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse geführt haben könnten. Eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist ebenfalls gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Zusammenfassend liegt mit der Balance Studie eine qualitativ hochwertige RCT mit niedrigem Verzerrungspotenzial über einen Zeitraum von 53 Wochen vor. Die Studie entspricht nach der in der VerfO des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe 1b [35]. Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG kann anhand einer qualitativ hochwertigen Studie mit statistisch signifikantem Effekt ein **Hinweis auf einen Zusatznutzen** abgeleitet werden [36].

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, das heißt., 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 gegebenenfalls. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Zusammenfassung der im Dossier dargestellten Ergebnisse

In der RCT Balance wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Olezarsen in den Dosierungen 50 mg und 80 mg ergänzend zur Diät bei Patienten mit genetisch bestätigtem FCS gegenüber Placebo untersucht. Nachfolgend wird der Vergleich der zulassungskonformen Dosierung i. H. v. 80 mg Olezarsen vs. Placebo dargestellt. Auf eine Darstellung der nicht zugelassenen Dosierung i. H. v. 50 mg wird verzichtet. In diesem Nutzendossier werden die patientenrelevanten Endpunkte den Domänen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit zur Quantifizierung eines Zusatznutzens zugeordnet. Die Erhebung der Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheit durchgeführt. Zu den Endpunkten in der Kategorie Morbidität zählen die Veränderung der Nüchtern-TG-Werte zu Monat 6 und Monat 12, das Auftreten von akuten Pankreatitis-Ereignissen und Hospitalisierungen bis zum Studienende (Monat 12), PGIC/PGIS und des FCS-Symptoms Fragebogens zu Monat 6 und Monat 12. In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden der FCS-Impacts und der PROPr zu Monat 6 und Monat 12 erhoben. Im Rahmen der Sicherheit wird die Häufigkeit des Auftretens von UE betrachtet.

In Tabelle 4-66 werden die Ergebnisse der RCT Balance zusammenfassend dargestellt und das Ausmaß des Zusatznutzens präsentiert. Die Bestimmung des Zusatznutzens für Olezarsen erfolgte anhand der Kriterien der allgemeinen Methoden des IQWiG [36].

Tabelle 4-66: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der RCT Balance

Domäne Endpunkt	Olezarsen 80 mg vs. Placebo		Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer ^a [95 % KI]	p-Wert ^b	
Morbidität			
Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes			
Mittlere prozentuale Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes von Baseline zu Monat 6	SMD: -1,15 [-1,767, -0,527]	p = 0,0009	erheblich
Mittlere prozentuale Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes von Baseline zu Monat 12	SMD: -1,36 [-2,018, -0,693]	p = 0,0002	
Bestätigte akute Pankreatitis			
Patienten mit ≥ 1 bestätigter akuter Pankreatitis bis Monat 12	RR: 0,6834 [0,4911; 0,9509]	p = 0,0094	beträchtlich
Ereignisrate pro 100 Patientenjahre zu Monat 12	MRR: 0,14 [0,014; 1,318]	p = 0,0852	
Zeit bis zum ersten akuten Pankreatitis-Ereignis in Tagen	HR 0,1040 [0,0128; 0,8472]	p = 0,0097	
Krankenhausaufenthalte			
Jegliche Hospitalisierungen			beträchtlich
Patienten mit ≥ 1 Hospitalisierung	RR: 0,6639 [0,4165; 1,0583]	p = 0,037	
Hospitalisierungsereignisrate pro Patientenjahr	MRR: 0,182 [0,0460; 0,7198]	p = 0,0152	
Akute Pankreatitis-assoziierte Hospitalisierung			
Patienten mit ≥ 1 akute Pankreatitis-assoziiierter Hospitalisierung	RR: 0,6834 [0,4911; 0,9509]	p = 0,009	
Mittlere akute Pankreatitis-assoziierte Hospitalisierungsereignisrate pro Patientenjahr	MRR: 0,083 [0,00076; 0,9137]	p = 0,0404	
Besuche der Notaufnahme			
Patienten mit ≥ 1 Besuche der Notaufnahme	RR: 0,7030 [0,4990; 0,9902]	p = 0,041	
Ereignisrate pro Patientenjahr	MRR: 0,319 [0,0852; 1,1947]	p = 0,0899	
Jährliche Rate der stationären Tage			
Jährliche Rate stationärer Tage	SMD: -0,480 [-1,073; 0,113]	p = 0,0304	
Jährliche Rate der akuten Pankreatitis-assoziierten stationären Tage			
Jährliche Rate akuter Pankreatitis-assoziiierter stationärer Tage	SMD: -0,437 [-1,065; 0,120]	p = 0,0303	

Domäne Endpunkt	Olezarsen 80 mg vs. Placebo		Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer ^a [95 % KI]	p-Wert ^b	
PGIC/PGIS			
PGIC ^c			
Patienten mit Verbesserung zu Monat 6 im Vergleich zu Baseline	RR: 2,8862 [1,0150; 8,2071] iRR: 0,3465 [0,1218; 0,9852]	p = 0,018	gering
Patienten mit Verschlechterung zu Monat 6 im Vergleich zu Baseline	n.b.	n.b.	
Patienten mit Verbesserung zu Monat 12 im Vergleich zu Baseline	RR: 1,7506 [0,9328; 3,2855] iRR: 0,5712 [0,3044; 1,0720]	p = 0,038	
Patienten mit Verschlechterung zu Monat 12 im Vergleich zu Baseline	n.b.	n.b.	
PGIS ^d			
Patienten mit Verbesserung zu Monat 6 im Vergleich zu Baseline	RR: 0,9108 [0,5572; 1,4888]	p = 0,729	↔
Patienten mit Verschlechterung zu Monat 6 im Vergleich zu Baseline	n.b.	n.b.	
Patienten mit Verbesserung zu Monat 12 im Vergleich zu Baseline	RR: 0,9022 [0,6381; 1,2756]	p = 0,586	
Patienten mit Verschlechterung zu Monat 12 im Vergleich zu Baseline	n.b.	n.b.	
FCS-Symptoms ^e			
Verbesserung des FCS-Symptoms-Gesamtscores zu Monat 6	n.b.	n.b.	↔
Verschlechterung des FCS-Symptoms-Gesamtscores zu Monat 6	RR: 1,0622 [0,9437; 1,1957]	p = 0,248	
Verbesserung des FCS-Symptoms-Gesamtscores zu Monat 12	n.b.	n.b.	
Verschlechterung des FCS-Symptoms-Gesamtscores zu Monat 12	RR: 1,0454 [0,9071; 1,2049]	p = 0,559	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
FCS-Impacts ^e			
Verbesserung des FCS-Impacts-Gesamtscores zu Monat 6	RR: 1,1242 [0,7389; 1,7104]	p = 0,533	↔
Verschlechterung des FCS-Impacts-Gesamtscores zu Monat 6	RR: 1,0632 [0,9429; 1,1988]	p = 0,273	

Domäne Endpunkt	Olezarsen 80 mg vs. Placebo		Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer ^a [95 % KI]	p-Wert ^b	
Verbesserung des FCS-Impacts- Gesamtscore zu Monat 12	RR: 0,9816 [0,7280; 1,3235]	p = 0,887	
Verschlechterung des FCS-Impacts- Gesamtscores zu Monat 12	RR: 1,0647 [0,9416; 1,2040]	p = 0,273	
PROPr ^f			
Verbesserung des PROPr-Gesamtscores zu Monat 6	RR: 1,1273 [0,8212; 1,5477]	p = 0,452	↔
Verschlechterung des PROPr-Gesamtscores zu Monat 6	RR: 0,9937 [0,8376; 1,1790]	p = 0,949	
Verbesserung des PROPr-Gesamtscores zu Monat 12	RR: 0,9908 [0,6587; 1,4903]	p = 0,964	
Verschlechterung des PROPr-Gesamtscores zu Monat 12	RR: 0,9667 [0,7116; 1,3133]	p = 0,831	
Sicherheit			
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ^g			
Jegliche UE	RR: 0,90 [0,75; 1,09]	0,346	beträchtlich
Mild	RR: 1,49 [0,69; 3,22]	0,365	
Moderat	RR: 1,39 [0,58; 3,37]	0,530	
Schwer	RR: 0,12 [0,02; 0,84]	0,0098	
SUE	RR: 0,35 [0,11; 1,12]	0,091	
UE nach Schweregrad „schwer“ nach SOC und PT – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR: 0,15 [0,02; 1,12]	0,047	
SUE nach SOC und PT – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR: 0,23 [0,06; 0,96]	0,0351	
Jegliche UE, die zum Tod führten	n.b. ^h	n.b. ^h	
Jegliche UE, die zum Studienabbruch führten	RR: 5,22 [0,26; 102,93]	0,233	
Jegliche AESI ⁱ	n.b. ⁱ	n.b. ⁱ	
Andere UE von Interesse			
Reaktionen an der Einstichstelle (ISR) ^j	RR: 1,57 [0,29; 8,51]	0,665	
Flu-like reactions (FLR) ^k	RR: 3,13 [0,13; 72,99]	0,489	
Blutungsereignis ^l	RR: 1,05 [0,30; 3,67]	1,000	

Domäne Endpunkt	Olezarsen 80 mg vs. Placebo		Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer ^a [95 % KI]	p-Wert ^b	
Thrombozytopenie ^m	RR: 3,14 [0,35; 27,92]	0,346	
Überempfindlichkeitsreaktion (SMQ) ⁿ	RR: 0,15 [0,01; 2,73]	0,233	
Überempfindlichkeitsreaktion (FMQ) ^o	RR: 2,09 [0,20; 21,45]	0,608	
Nierenfunktionsstörung (SMQ) ^p	RR: 0,21 [0,01; 4,12]	0,489	
Leberfunktionsstörung, therapieassoziiert ^q	RR: 0,70 [0,13; 3,78]	1,000	
Leberschädigung (FMQ) ^r	RR: 1,05 [0,16; 6,79]	1,000	
Veränderung der Blutzuckerwerte (FMQ) ^s	RR: 0,52 [0,11; 2,57]	0,665	

^a In der Kategorie Morbidität wurden die jeweiligen Effektmaße stratifiziert nach den beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein). In der Kategorie Sicherheit wird das unstratifizierte relative Risiko dargestellt.

^b Der p-Wert des relativen Risikos in der Kategorie Morbidität stammt aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach den beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein). In der Domäne Sicherheit wurde der p-Wert mittels Fisher’s Exakt Test berechnet.

^c Eine Verbesserung des PGIC schloss die zwei folgenden Kategorien ein: viel besser [PGIC-Score < 1,5], etwas besser [PGIC-Score von 1,5 bis < 2,5]. Als nicht-verbessert galten die folgenden Kategorien: keine Veränderung [2,5 bis < 3,5], etwas schlechter [3,5 bis < 4,5], viel schlechter [≥ 4,5]

^d Eine Verbesserung des PGIS war definiert als eine Veränderung zu Baseline < 0. Eine Verschlechterung des PGIS war definiert als eine Veränderung zu Baseline ≥ 0.

^e Eine Verbesserung war definiert eine Erniedrigung des Scores um ≥ 15% der Skalenspannweite. Eine Verschlechterung war definiert eine Erhöhung des Scores um ≥ 15% der Skalenspannweite.

^f Eine Verbesserung war definiert eine Erhöhung des Scores um ≥ 15% der Skalenspannweite. Eine Verschlechterung war definiert eine Erniedrigung des Scores um ≥ 15% der Skalenspannweite.

^g Dargestellt sind TEAE. Ein TEAE wurde definiert als jedes unerwünschte Ereignis, das bei oder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments auftrat oder sich verschlimmerte.

^h In der Balance Studie traten keine Todesfälle auf.

ⁱ In der Balance Studie traten keine AESI auf. Ein AESI ist definiert als:

1. Verringerung der Thrombozytenzahl auf Werte unter 50.000/mm³, begleitet von einem schweren Blutungsereignis oder einem klinisch relevanten nicht schwerwiegenden Blutungsereignis oder einer Verringerung der Thrombozytenzahl auf Werte unter 25.000/mm³, unabhängig von Blutungen;
2. Erfordernis die Einnahme von Medikamenten (wie Antihistaminika, Paracetamol, NSAIDs, Kortikosteroide usw.) als Vorbehandlung zur Vermeidung einer Überempfindlichkeitsreaktion oder eines erneuten Auftretens einer früheren Überempfindlichkeitsreaktion.

^j Eine ISR wurde definiert als jedes UE nach PTs, die „Injektionsstelle“ enthielten und mindestens 2 Tage andauerten.

^k Eine FLR ist eine Kombination aus FLR1 und FLR2. Eine FLR1 wurde definiert als UE nach PTs, die „grippeähnliche Erkrankung“, „Fieber“, „Hitzegefühl“, „erhöhte Körpertemperatur“, „Schüttelfrost“, „Muskelschmerzen“ oder „Gelenkschmerzen“ umfassten und am Tag der Injektion oder am Tag danach auftraten. Eine FLR2 wurde definiert als UE nach PT, darunter entweder „grippeähnliche Erkrankung“ oder „Fieber“ oder „Hitzegefühl“ oder „erhöhte Körpertemperatur“ sowie mindestens zwei der folgenden Symptome

Domäne Endpunkt	Olezarsen 80 mg vs. Placebo		Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer ^a [95 % KI]	p-Wert ^b	
nach PTs: „Schüttelfrost“, „Myalgie“ oder „Arthralgie“, die am Tag der Injektion oder am Tag danach auftraten.			
^l Bei Blutungsereignisse wurde die “Blutungen”-SMQ (narrow & broad) verwendet.			
^m Thrombozytopenien wurden gemäß dem MedDRA-Oberbegriff „Thrombozytopenien” oder dem PT „verminderte Thrombozytenzahl” definiert.			
ⁿ Bei Überempfindlichkeitsreaktionen (SMQ) wurde die „Überempfindlichkeit“-SMQ (narrow) verwendet.			
^o Bei Überempfindlichkeitsreaktionen (FMQ) wurde die „Überempfindlichkeit“-FMQ (broad) verwendet. Es traten keine Ereignisse auf, die auf die „Überempfindlichkeit“-FMQ (narrow) zutrafen.			
^p Nierenfunktionsstörung wurden gemäß der „akutes Nierenversagen“-SMQ (narrow & broad) und der „akutes Nierenversagen“-FMQ (narrow & broad) definiert. Es traten keine Ereignisse auf, die auf die „akutes Nierenversagen“-FMQ zutraf.			
^q Therapieassoziierte Leberfunktionsstörungen wurden gemäß der „Drug Related Hepatic Disorders Comprehensive Search“-SMQ (narrow & broad) definiert.			
^r Leberschädigungen wurden gemäß der „Hepatic Injury“-FMQ (narrow) und der „Hepatic Failure“-FMQ (narrow) definiert. Es gab keine Ereignisse, auf die auf die „Hepatic Failure“-FMQ zutraf.			
^s Eine Veränderung der Blutzuckerwerte war gemäß der Dysglykämie-assoziierten FMQs (broad) definiert.			
Abkürzungen: ↔ = kein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied; AESI = adverse event of special interest; FCS = Familiäres Chylomikronämie-Syndrom; FLR = Flue-like reactions; FMQ = FDA Medical Queries; HR = Hazard Ratio; iRR = inverses relatives Risiko; ISR = Injection Site Reaction; KI = Konfidenzintervall; MRR = Mean Rate Ratio; n.b. = nicht berechnet; NSAID = nichtsteroidale Antirheumatika; PGIC = Patient Global Impression of Change Scale; PGIS = Patient Global Impression of Severity Scale; PROMIS = Patient Reported Outcomes Measurement Information System; PROPr = PROMIS Preference Scoring System; PT = Preferred term; RR = relatives Risiko; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC = Systemorganklasse; SMQ = Standardised MedDRA Queries; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE = treatment-emergent adverse event; TG = Triglycerid; UE = unerwünschtes Ereignis			

Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes gegenüber der Baseline zu Monat 6 und 12

Der Nüchtern-TG-Wert wird ergänzend dargestellt, da hohe TG-Werte bei Patienten mit FCS einen kausalen Risikofaktor und einen negativen Prognosefaktor für eine der schwersten und lebensbedrohlichsten Manifestationen der FCS-Erkrankung darstellen: die akute und häufig auch rezidivierende Pankreatitis (AP). Die Wahrscheinlichkeit eine solch schwerwiegende Symptomatik zu entwickeln, erhöht sich mit steigenden TG-Werten exponentiell (siehe Modul 3A und siehe Abbildung 4-1) [19]. Eine Senkung der TG-Werte stellt daher eines der wichtigsten Therapieziele bei FCS-Patienten dar [27]. Eine Reduktion der Nüchtern-TG-Werte im Blut kann damit als Proof-of-Concept die Wirksamkeit von Olezarsen direkt belegen.

Die Nüchtern-TG-Werte sanken unter der Behandlung mit Olezarsen signifikant ab und zeigten nach 6 Monaten im Vergleich von Olezarsen mit Placebo eine mittlere Least Square Mean (LSM)-Differenz [95 % KI] zur Baseline von -43,50 % [-69,085 %; 17,921 %]; p = 0,009). Zu Monat 12 zeigte sich eine noch ausgeprägtere Reduktion der TG-Werte unter Behandlung mit Olezarsen im Vergleich zu Placebo (LSM-Differenz: -59,39 %; 95 % KI: [-90,663 %; -28,119 %]; p = 0,0002). Das zeigt, dass die Behandlung mit Olezarsen hochwirkungsvoll ist und eine langanhaltende Reduktion der TG-Werte, eines der Hauptziele der Behandlung des FCS, bewirkt. Basierend auf der SMD [95 % KI] (Olezarsen 80 mg vs. Placebo) i. H. v. -1,15

[-1,767, -0,527] zu Monat 6 und -1,36 [-2,018, -0,693] zu Monat 12 kann ein **erheblicher Zusatznutzen** zugunsten von Olezarsen abgeleitet werden.

Bestätigte AP

Die AP stellt eine der schwerwiegendsten Komplikationen für FCS-Patienten dar und manifestiert sich klinisch vor allem durch sehr starke abdominale Schmerzen, die in medizinischen Lehrbüchern auch als „Vernichtungsschmerz“ bezeichnet werden. Zudem geht eine AP mit einem hohen Risiko für Multiorganversagen und Tod einher und rezidiert häufig [23]. Die Sterblichkeitsrate der HTG-bedingten Pankreatitis liegt mit 8 % über der Mortalitätsrate der nicht-HTG bedingten Pankreatitis [26]. Für Patienten stellen insbesondere die sehr starken Schmerzen, die bei AP auftreten, eine erhebliche Belastung dar [23, 52, 53]. FCS-Patienten beschreiben die Ereignisse als „schrecklich“, „furchtbar“, „unerträglich“ und „Qual“ [52]. In Übereinstimmung mit dem schweren Krankheitsbild erfordert eine AP häufig eine Hospitalisierung [23].

Die Behandlung mit Olezarsen führt zu einer signifikanten und klinisch relevanten Reduktion des Risikos für das Auftreten einer AP. Sowohl gemessen anhand der Anzahl an Patienten mit ≥ 1 Ereignis (RR [95 % KI]: 0,6834 [0,4911; 0,9509], $p = 0,0094$) als auch an der Zeit bis zum ersten bestätigten AP-Ereignis (HR [95 % KI]: 0,1040 [0,0128; 0,8472], $p = 0,0097$) zeigt sich, dass Olezarsen das Risiko für AP-Ereignisse nicht nur reduziert, sondern auch deren Auftreten verzögert. Auch basierend auf der Anzahl an Ereignissen kann ein numerischer Vorteil zugunsten von Olezarsen verzeichnet werden (MRR [95 % KI]: 0,14 [0,014; 1,318], $p = 0,0852$). Insgesamt ergibt sich daher basierend auf den Konfidenzintervallen der Effektschätzer und der Schwere der Ereignisse ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß **beträchtlich**.

Krankenhausaufenthalte

Hospitalisierungen sind mit einer schwerwiegenden Verschlechterung des Gesundheitszustandes des Patienten gleichzusetzen. Unter der Behandlung mit Olezarsen konnte im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Reduktion des Hospitalisierungsrisikos (RR [95 % KI]: 0,6639 [0,4165; 1,0583], $p = 0,037$; MRR [95 % KI]: 0,182 [0,0460; 0,7198], $p = 0,0152$), sowie des Risikos einer AP-assoziierten Hospitalisierung (RR [95 % KI]: 0,6834 [0,4911; 0,9509], $p = 0,009$; MRR [95 % KI]: 0,083 [0,0076; 0,9137], $p = 0,0404$) festgestellt werden. Unter Olezarsen 80 mg mussten im Vergleich zu Placebo signifikant weniger Patienten die Notaufnahme besuchen (RR [95 % KI]: 0,7030 [0,4990; 0,9902], $p = 0,041$; MRR [95 % KI]: 0,319 [0,0852; 1,1947], $p = 0,0899$). Die Anzahl der stationären Tage pro Jahr und der AP-assoziierten stationären Tage pro Jahr konnte weiterhin signifikant reduziert werden (SMD [95 % KI] Rate stationärer Tage: -0,480 [-1,073; 0,113], $p = 0,0304$; SMD [95 % KI] Rate AP-assoziiierter stationärer Tage: -0,473 [-1,065; 0,120], $p = 0,0303$). In der Gesamtschau des Endpunktes *Krankenhausaufenthalte* ergibt sich daher basierend auf den Konfidenzintervallen der Effektschätzer und der Schwere der Ereignisse ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß **beträchtlich**.

PGIC/PGIS

Die PGIC-Skala erfasst die subjektive Veränderung der Symptomatik, während die PGIS-Skala den empfundenen Schweregrad erfasst.

In der PGIC-Analyse berichteten Patienten im Olezarsen-Arm nach 6 Monaten signifikant häufiger eine Verbesserung als unter Placebo (iRR [95 % KI]: 0,3465 [0,1218; 0,9852]; $p = 0,018$). Nach 12 Monaten zeigte sich ein ähnliches Ergebnis (iRR [95 % KI]: 0,5712 [0,3044; 1,0720]; $p = 0,038$). Die PGIS-Analyse ergab weder nach 6 noch nach 12 Monaten signifikante Unterschiede zwischen Olezarsen und Placebo (RR [95 % KI] nach 6 Monaten: 0,9108 [0,5572; 1,4888], $p = 0,729$; nach 12 Monaten: 0,9022 [0,6381; 1,2756], $p = 0,586$). Insgesamt deutet die PGIC-Analyse nach 6 Monaten auf einen statistisch signifikanten Vorteil von Olezarsen hin, aus dem sich ein **geringer** Zusatznutzen zugunsten Olezarsen ableiten lässt.

FCS-Symptoms

Viele FCS-Patienten leiden unter wiederkehrenden abdominellen Schmerzen, Blähungen (37 %), Schwäche (30 %), Verdauungsstörungen (27 %) und Müdigkeit (23 %) [23]. Der FCS-Symptoms Fragebogen erfasst diese Symptome [66]. In der Balance Studie erreichte kein Patient eine Symptomverbesserung von ≥ 15 % der Skala; Verschlechterungen traten auf, unterschieden sich jedoch nicht signifikant zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 % KI] zu Monat 6: 1,0622 [0,9437; 1,1957], $p = 0,248$; RR [95 % KI] zu Monat 12: 1,0454 [0,9071; 1,2049], $p = 0,559$). Die meisten Patienten berichteten über unveränderte Symptomlast.

FCS-Impacts

Der FCS-Impacts Fragebogen erfasst von Patienten berichtete Auswirkungen wie körperliche Müdigkeit, Depression und Denkstörungen [66]. In der Balance Studie zeigte sich weder zu Monat 6 noch zu Monat 12 eine signifikante Verbesserung im Olezarsen-Arm im Vergleich zu Placebo (RR [95 % KI]: 1,1242 [0,7389; 1,7104], $p = 0,533$; RR [95 % KI]: 0,9816 [0,7280; 1,3235], $p = 0,887$). Analog zeigte sich auch kein statistisch signifikanter Einfluss der Behandlung mit Olezarsen auf eine Verschlechterung des FCS-Impacts (RR [95 % KI] zu Monat 6: 1,0653 [0,8514; 1,333], $p = 0,525$; RR [95 % KI] zu Monat 12: 0,8878 [0,6638; 1,1872], $p = 0,411$). Die meisten Patienten berichteten zu beiden Zeitpunkten keine Veränderung des FCS-Impacts.

PROPr

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von FCS-Patienten ist stark beeinträchtigt – sowohl durch die hohe körperliche Symptombelastung – als auch durch erhebliche psychosoziale Herausforderungen [23, 28, 67, 71]. In der Balance Studie wurden diese Beeinträchtigung der Lebensqualität mithilfe des PROPr Scores zu Monat 6 und 12 explorativ analysiert. Die Responder-Analyse ergab, dass weder nach 6 Monaten (RR [95 % KI]: 1,1273 [0,8212; 1,5477], $p = 0,452$) noch nach 12 Monaten (RR [95 % KI]: 0,9908 [0,6587; 1,4903], $p = 0,964$) eine klinisch relevante Verbesserung im Olezarsen-Arm im Vergleich zu Placebo vorlag. Analog zeigte sich auch kein statistisch signifikanter Einfluss der Behandlung mit Olezarsen im Vergleich zu Placebo auf eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (RR [95 % KI] zu Monat 6: 0,9937 [0,8376; 1,1790], $p = 0,949$; RR [95 % KI] zu Monat 12:

0,9667 [0,7116; 1,3133], $p = 0,831$). Insgesamt zeigt sich, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität von FCS-Patienten unter der Behandlung mit Olezarsen stabil bleibt.

Sicherheit

Die Analysen der Gesamtrate der UE belegen eindeutig, dass die Behandlung mit Olezarsen ein vorteilhaftes Sicherheitsprofil aufweist und mit einer deutlich geringeren Rate schwerer und schwerwiegender UEs assoziiert ist. Insbesondere traten schwere UEs im Olezarsen-Arm deutlich seltener als im Placebo-Arm auf – ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Unterschied, aus dem sich ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß **beträchtlich** ableiten lässt (RR [95 % KI]: 0,12 [0,02; 0,84], $p = 0,0098$).

Schwere und schwerwiegende UE des Gastrointestinaltrakts, einschließlich akuter oder nekrotisierender Pankreatitis, wurden unter Olezarsen gar nicht bzw. nur in Einzelfällen beobachtet, während diese im Placebo-Arm häufiger auftraten (RR [95 % KI]: 0,15 [0,02; 1,12], $p = 0,047$; RR [95 % KI]: 0,23 [0,06; 0,96], $p = 0,0351$). Die Behandlung mit Olezarsen hatte keinen klinisch relevanten Einfluss auf UE, welche zu Therapieabbrüchen führten (RR [95 % KI]: 5,22 [0,26; 102,93], $p = 0,233$). Es traten keine Todesfälle in den Behandlungsrmen auf. AESIs, wie eine klinisch relevante Reduktion der Thrombozytenzahl oder das Erfordernis der Einnahme von Medikamenten zu Behandlung einer Überempfindlichkeitsreaktionen, traten nicht auf. Andere UE von Interesse, wie beispielsweise ISRs und Thrombozytopenien waren selten und ohne klinische Relevanz.

Insgesamt belegen diese Ergebnisse, dass Olezarsen nicht nur eine ausgezeichnete Verträglichkeit, sondern auch einen **beträchtlichen** Zusatznutzen gegenüber Placebo in Bezug auf die Reduktion schwerer und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, wie AP, aufweist.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für Patienten mit FCS gehören AP zu den gravierendsten und zugleich belastendsten Krankheitsereignissen [23, 52, 53]. Sie treten häufig wiederholt auf, sind mit einer hohen Rate an Hospitalisierungen, erheblichem Risiko für Multiorganversagen und einer deutlich erhöhten Mortalität verbunden [23]. Diese Ereignisse sind nicht nur potenziell lebensbedrohend, sondern werden von Betroffenen als „schrecklich“, „furchtbar“ und „unerträglich“ beschrieben und führen zu einschneidenden Einschränkungen im Alltag, teils mit langen Krankenhausaufenthalten [22]. Die Vermeidung dieser Ereignisse ist daher nicht nur ein medizinisches, sondern vor allem auch ein zentrales patientenrelevantes Ziel.

Olezarsen zeigt im Vergleich zu Placebo eine konsistente und klinisch hochrelevante Verbesserung der entscheidenden patientenrelevanten Endpunkte bei FCS:

- Reduktion des Nüchtern-TG-Wertes: **Erheblich**
- Reduktion bestätigter AP-Ereignisse: **Beträchtlich**
- Reduktion der Krankenhausaufenthalte: **Beträchtlich**

- Verbesserung des PGIC: **Gering**
- Reduktion schwerer und schwerwiegender UE: **Beträchtlich**

Somit ergibt sich in der Gesamtschau der Evidenz für Olezarsen nach der Methodik des G-BA basierend auf den Ergebnissen der RCT Balance ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

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 4-67: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit genetisch bestätigtem FCS ^a	beträchtlich
^a Ein hohes Risiko für eine Pankreatitis wird definiert als Nüchtern-TG-Werte > 880 mg/dL. Patienten mit FCS haben per se ein hohes Pankreatitis-Risiko (Diagnosekriterium > 880 mg/dL, genetische Disposition). (siehe Modul 3). Abkürzungen: FCS = familiäres Chylomikronämie-Syndrom	

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.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

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

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

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

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁰, Molenberghs 2010²¹).

²⁰ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²¹ 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.

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006²²) 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 2006²³) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

²² Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²³ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: <https://www.fachinfo.de/>) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00915>.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. European Medicines Agency (EMA), Committee for Orphan Medicinal Products (COMP), Orphan Maintenance Assessment Report - Tryngolza (olezarsen sodium) - Treatment of familial chylomicronemia syndrome - EU/3/24/2973. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/tryngolza-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf, [Aufgerufen am: 07.11.2025]. 2025
2. Swedish Orphan Biovitrum (Sobi). Tryngolza 80 mg Injektionslösung im Fertigpen. Fachinformation Stand: 06.11.2025.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie/(AM-RL), Stand: 9. Oktober 2025. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-1036/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkungen_2025-10-09.pdf, [Aufgerufen am: 07.11.2025]. 2025
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 35 (Lipidsenker). URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11949/2025-10-07_AM-RL-III_SNV_Nr-35-Lipidsenker_TrG.pdf, [Aufgerufen am: 07.11.2025]. 2025
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 35 (Lipidsenker). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7463/2025-10-07_AM-RL-III_SNV_Nr-35-Lipidsenker.pdf, [Aufgerufen am: 07.11.2025]. 2025
6. Brown, W. V., Greten, H. Type I hyperlipoproteinaemia. Clin Endocrinol Metab 1973; 2(1): 73-80.
7. Brahm, A. J., Hegele, R. A. Chylomicronaemia--current diagnosis and future therapies. Nat Rev Endocrinol 2015; 11(6): 352-362.
8. Brahm, A., Hegele, R. A. Hypertriglyceridemia. Nutrients 2013; 5(3): 981-1001.
9. Dron, J. S., Dilliot, A. A., Lawson, A., McIntyre, A. D., Davis, B. D. et al. Loss-of-Function CREB3L3 Variants in Patients With Severe Hypertriglyceridemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2020; 40(8): 1935-1941.
10. Bashir, B., Ho, J. H., Downie, P., Hamilton, P., Ferns, G. et al. Severe Hypertriglyceridaemia and Chylomicronaemia Syndrome-Causes, Clinical Presentation, and Therapeutic Options. Metabolites 2023; 13(5).
11. Hegele, R. A., Boren, J., Ginsberg, H. N., Arca, M., Aversa, M. et al. Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement. Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8(1): 50-67.
12. Hegele, R. A., Berberich, A. J., Ban, M. R., Wang, J., Digenio, A. et al. Clinical and biochemical features of different molecular etiologies of familial chylomicronemia. J Clin Lipidol 2018; 12(4): 920-927 e4.

13. Pearson, G. J., Thanassoulis, G., Anderson, T. J., Barry, A. R., Couture, P. et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Can J Cardiol* 2021; 37(8): 1129-1150.
14. Grundy, S. M., Stone, N. J., Bailey, A. L., Beam, C., Birtcher, K. K. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(24): e285-e350.
15. Ginsberg, H. N., Packard, C. J., Chapman, M. J., Boren, J., Aguilar-Salinas, C. A. et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies-a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2021; 42(47): 4791-4806.
16. Moulin, P., Dufour, R., Aversa, M., Arca, M., Cefalu, A. B. et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis* 2018; 275: 265-272.
17. Saadatagah, S., Larouche, M., Naderian, M., Nambi, V., Brisson, D. et al. Recognition and management of persistent chylomicronemia: A joint expert clinical consensus by the National Lipid Association and the American Society for Preventive Cardiology. *Am J Prev Cardiol* 2025; 22: 100978.
18. Rashid, N., Sharma, P. P., Scott, R. D., Lin, K. J., Toth, P. P. Severe hypertriglyceridemia and factors associated with acute pancreatitis in an integrated health care system. *J Clin Lipidol* 2016; 10(4): 880-890.
19. Patel, R. S., Pasea, L., Soran, H., Downie, P., Jones, R. et al. Elevated plasma triglyceride concentration and risk of adverse clinical outcomes in 1.5 million people: a CALIBER linked electronic health record study. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21(1): 102.
20. Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41(1): 111-188.
21. Berglund, L., Brunzell, J. D., Goldberg, A. C., Goldberg, I. J., Sacks, F. et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(9): 2969-2989.
22. Gaudet, D., Blom, D., Bruckert, E., Stroes, E., Kastelein, J. et al. Acute Pancreatitis is Highly Prevalent and Complications can be Fatal in Patients with Familial Chylomicronemia: Results From a Survey of Lipidologist. *Journal of Clinical Lipidology* 2016; 10: 680-681.
23. Davidson, M., Stevenson, M., Hsieh, A., Ahmad, Z., Roeters van Lennep, J. et al. The burden of familial chylomicronemia syndrome: Results from the global IN-FOCUS study. *J Clin Lipidol* 2018; 12(4): 898-907 e2.

24. Blom, D. J., O'Dea, L., Digenio, A., Alexander, V. J., Karwatowska-Prokopczuk, E. et al. Characterizing familial chylomicronemia syndrome: Baseline data of the APPROACH study. *J Clin Lipidol* 2018; 12(5): 1234-1243 e5.
25. Bardey, F., Rieck, L., Spira, D., Marz, W., Binner, P. et al. Clinical characterization and mutation spectrum of patients with hypertriglyceridemia in a German outpatient clinic. *J Lipid Res* 2024; 65(7): 100589.
26. Nawaz, H., Koutroumpakis, E., Easler, J., Slivka, A., Whitcomb, D. C. et al. Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110(10): 1497-1503.
27. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) in der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin e.V., S2k-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen. URL: <http://www.aerztenetz-bad-berleburg.de/images/S2k-Leitlinie-Hyperlipidaemien-Kinder-Jugendliche.pdf>, [Aufgerufen am: 07.11.2025]. 2015
28. Gaudet, D., Stevenson, M., Komari, N., Trentin, G., Crowson, C. et al. The burden of familial chylomicronemia syndrome in Canadian patients. *Lipids Health Dis* 2020; 19(1): 120.
29. Williams, L., Rhodes, K. S., Karmally, W., Welstead, L. A., Alexander, L. et al. Familial chylomicronemia syndrome: Bringing to life dietary recommendations throughout the life span. *Journal of Clinical Lipidology* 2018; 12(4): 908-919.
30. European Medicines Agency (EMA), Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Waylivra 285 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/waylivra-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 07.11.2025]. 2025
31. Europäisches Parlament und Rat, Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:02000R0141-20190726>, [Aufgerufen am: 07.11.2025]. 2019
32. Ionis Pharmaceuticals Inc. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of AKCEA-APOCIII-LRX Administered Subcutaneously to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). Study ISIS 678354-CS3. Clinical Study Report (CSR). 2024.
33. Ionis Pharmaceuticals Inc. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of AKCEA-APOCIII-LRX Administered Subcutaneously to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). Study ISIS 678354-CS3. Study Protocol Amendment 9. 2023.
34. Ionis Pharmaceuticals Inc. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of AKCEA-APOCIII-LRX Administered Subcutaneously to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). Study ISIS 678354-CS3. Statistical Analysis Plan (SAP) Version 4.0. 2023.

35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15. Mai 2025 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 21.10.2025 B1 in Kraft getreten am 22. Oktober 2025. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3957/VerfO_2025-05-15_iK_2025-10-22.pdf, [Aufgerufen am: 07.11.2025]. 2025
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Allgemeine Methoden Version 7.0. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf, [Aufgerufen am: 07.11.2025]. 2023
37. Witztum, J. L., Gaudet, D., Freedman, S. D., Alexander, V. J., Digenio, A. et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med* 2019; 381(6): 531-542.
38. Pedersen, S. B., Langsted, A., Nordestgaard, B. G. Nonfasting Mild-to-Moderate Hypertriglyceridemia and Risk of Acute Pancreatitis. *JAMA Intern Med* 2016; 176(12): 1834-1842.
39. Bundesministerium der Justiz, Bundesamt für Justiz, Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 9 des Gesetzes vom 30. September 2025 (BGBl. 2025 I Nr. 231) geändert worden ist. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf, [Aufgerufen am: 07.11.2025]. 2025
40. Bundesministerium der Justiz (BMJ), Bundesamt für Justiz (BfJ), Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 4. März 2025 (BGBl. 2025 I Nr. 75) geändert worden ist. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>, [Aufgerufen am: 07.11.2025]. 2025
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 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 - Secukinumab. Stand: 27.11.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf, [Aufgerufen am: 07.11.2025]. 2015
42. European Medicines Agency (EMA), Olezarsen EPAR - Public Assessment Report. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tryngolza-epar-public-assessment-report_en.pdf, [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2025
43. Wong, S. S., Wilczynski, N. L., Haynes, R. B. 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.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Volanesorsen.

URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4178/2020-02-20_AM-RL-XII_Volanesorsen_D-469_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 07.11.2025]. 2020

45. Akcea Therapeutics Germany GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Volanesorsen (Waylivra®) Modul 4A Familiäres Chylomikronämiesyndrom. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3195/2019-08-12_Modul4A_Volanesorsen.pdf, [Aufgerufen am: 07.11.2025]. 2019

46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach §35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo; Wirkstoff: Volanesorsen vom 15.11.2029. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3197/2019-08-15_Nutzenbewertung-G-BA_Volanesorsen_D-469.pdf, [Aufgerufen am: 07.11.2025]. 2019

47. Swedish Orphan Biovitrum (Sobi). ISIS 678354-CS3 - Zusatzanalysen 2025.

48. Liu, J., Zeng, F. F., Liu, Z. M., Zhang, C. X., Ling, W. H. et al. Effects of blood triglycerides on cardiovascular and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of 61 prospective studies. *Lipids Health Dis* 2013; 12: 159.

49. Catapano, A. L., Graham, I., De Backer, G., Wiklund, O., Chapman, M. J. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37(39): 2999-3058.

50. Yuan, G., Al-Shali, K. Z., Hegele, R. A. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ* 2007; 176(8): 1113-1120.

51. Schulman, S., Kearon, C., Subcommittee on Control of Anticoagulation of the, S., Standardization Committee of the International Society on, T., Haemostasis Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005; 3(4): 692-694.

52. Williams, K., Tickler, G., Valdivielso, P., Alonso, J., Vera-Llonch, M. et al. Symptoms and impacts of familial chylomicronemia syndrome: a qualitative study of the patient experience. *Orphanet J Rare Dis* 2023; 18(1): 316.

53. Sikora Kessler, A., Brown, T. M., Bratlee-Whitaker, E., Fehnel, S., Vera-Llonch, M. et al. Patient experience with familial chylomicronemia syndrome before and after olezarsen treatment: Qualitative interviews with clinical trial participants. *Journal of Clinical Lipidology* 2025.

54. Mederos, M. A., Reber, H. A., Girgis, M. D. Acute Pancreatitis: A Review. *JAMA* 2021; 325(4): 382-390.

55. Banks, P. A., Bollen, T. L., Dervenis, C., Gooszen, H. G., Johnson, C. D. et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62(1): 102.

56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach §

35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Brentuximab Vedotin. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2267/2018-01-15_Nutzenbewertung-G-BA_Brentuximab_Vedotin-D-340.pdf, [Aufgerufen am: 07.11.2025]. 2018

57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Caplacizumab. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2654/2018-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Caplacizumab_2018-D-387.pdf, [Aufgerufen am: 07.11.2025]. 2019

58. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, ≥ 2 Jahren, mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive F508del- und Gating-Mutation) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8700/2025-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-1194.pdf, [Aufgerufen am: 07.11.2025]. 2025

59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Sparsentan (Immunglobulin A - Nephropathie, primäre) vom 06. Februar 2025. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11184/2025-02-06_AM-RL-XII_Sparsentan_D-1083_TrG.pdf, [Aufgerufen am: 07.11.2025]. 2025

60. Bjelic-Radisic, V., Ulrich, D., Hinterholzer, S., Reinstadler, E., Geiss, I. et al. Psychometric properties and validation of two global impression questionnaires (PGI-S, PGI-I) for stress incontinence in a German-speaking female population. *Neurourol Urodyn* 2018; 37(4): 1365-1371.

61. Perrot, S., Lantéri-Minet, M. Patients' Global Impression of Change in the management of peripheral neuropathic pain: Clinical relevance and correlations in daily practice. *European Journal of Pain* 2019; 23(6): 1117-1128.

62. Viktrup, L., Hayes, R. P., Wang, P., Shen, W. Construct validation of patient global impression of severity (PGI-S) and improvement (PGI-I) questionnaires in the treatment of men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *BMC Urol* 2012; 12: 30.

63. Rampakakis, E., Ste-Marie, P. A., Sampalis, J. S., Karellis, A., Shir, Y. et al. Real-life assessment of the validity of patient global impression of change in fibromyalgia. *RMD Open* 2015; 1(1): e000146.

64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Omaveloxolon. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7561/2024-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Omaveloxolon_D-1049.pdf, [Aufgerufen am: 07.11.2025]. 2024

65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Iptacopan. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7775/2024-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Iptacopan_D-1075_vorbehandelte-Patienten_V1.1.pdf, [Aufgerufen am: 07.11.2025]. 2024
66. Davidson, D., Slota, C., Vera-Llonch, M., Brown, T. M., Hsieh, A. et al. Development of a novel PRO instrument for use in familial chylomicronemia syndrome. *Journal of Patient-Reported Outcomes* 2021; 5(1): 72.
67. Gelrud, A., Williams, K. R., Hsieh, A., Gwosdow, A. R., Gilstrap, A. et al. The burden of familial chylomicronemia syndrome from the patients' perspective. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2017; 15(11): 879-887.
68. Fox, R. S., Peipert, J. D., Vera-Llonch, M., Phillips, G., Cella, D. PROMIS(R) and Neuro-QoL(TM) measures are valid measures of health-related quality of life among patients with familial chylomicronemia syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2020; 18(4): 231-238.
69. Fox, R. S., Peipert, J. D., Llonch, M. V., Hsieh, A., Phillips, G. A. et al. PROMIS Measure Captures Perceived Cognitive Impairment Associated with Familial Chylomicronemia Syndrome. *Journal of Clinical Lipidology* 2020; 14: 561-562.
70. Brown, T. M., Vera-Llonch, M., Kanu, C., Sikora Kessler, A., Yarlal, A. et al. Cross-Sectional Quantitative Evaluation of a Novel Patient-Reported Outcome Measure in Familial Chylomicronemia Syndrome. *Patient Relat Outcome Meas* 2024; 15: 45-59.
71. Davidson, M., Stevenson, M., Hsieh, A., Ahmad, Z., Crowson, C. et al. The burden of familial chylomicronemia syndrome: interim results from the IN-FOCUS study. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2017; 15(5): 415-423.
72. Cella, D., Yount, S., Rothrock, N., Gershon, R., Cook, K. et al. The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS): Progress of an NIH Roadmap Cooperative Group During its First Two Years. *Medical Care* 2007; 45(5).
73. Cella, D., Riley, W., Stone, A., Rothrock, N., Reeve, B. et al. The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) developed and tested its first wave of adult self-reported health outcome item banks: 2005–2008. *J. Clin. Epidemiol.* 2010; 63(11): 1179-1194.
74. Reeve, B. B., Hays, R. D., Bjorner, J. B., Cook, K. F., Crane, P. K. et al. Psychometric Evaluation and Calibration of Health-Related Quality of Life Item Banks: Plans for the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS). *Medical Care* 2007; 45(5).
75. Rothrock, N. E., Hays, R. D., Spritzer, K., Yount, S. E., Riley, W. et al. Relative to the general US population, chronic diseases are associated with poorer health-related quality of life as measured by the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS). *J. Clin. Epidemiol.* 2010; 63(11): 1195-1204.

76. Cook, K. F., Jensen, S. E., Schalet, B. D., Beaumont, J. L., Amtmann, D. et al. PROMIS measures of pain, fatigue, negative affect, physical function, and social function demonstrated clinical validity across a range of chronic conditions. *J. Clin. Epidemiol.* 2016; 73: 89-102.
77. Dewitt, B., Feeny, D., Fischhoff, B., Cella, D., Hays, R. D. et al. Estimation of a Preference-Based Summary Score for the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System: The PROMIS((R))-Preference (PROPr) Scoring System. *Med Decis Making* 2018; 38(6): 683-698.
78. Schafer, J. L. Multiple imputation: a primer. *Stat Methods Med Res* 1999; 8(1): 3-15.
79. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Anlage II.1: Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V vom 20.03.2025. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2025-03-20_An12_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf, [Aufgerufen am: 07.11.2025].
80. Gartlehner, G., Moore, C. G. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int. J. Technol. Assess. Health Care* 2008; 24(2): 170-177.
81. Sutton, A., Ades, A. E., Cooper, N., Abrams, K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics* 2008; 26(9): 753-767.
82. Song, F., Loke, Y. K., Walsh, T., Glenny, A. M., Eastwood, A. J. et al. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.
83. Salanti, G., Marinho, V., Higgins, J. P. T. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. *J. Clin. Epidemiol.* 2009; 62(8): 857-864.
84. Stroes, E. S. G., Alexander, V. J., Karwatowska-Prokopczuk, E., Hegele, R. A., Arca, M. et al. Olezarsen, Acute Pancreatitis, and Familial Chylomicronemia Syndrome. *New England Journal of Medicine* 2024; 390(19): 1781-1792.
85. Cochrane, Ionis Pharmaceuticals Inc. A Study of AKCEA-APOCIII LRx Administered to Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). ICTRP EUCTR2020-002536-67-HU. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002536-67-HU>, [Aufgerufen am: 17.11.2025]. 2023
86. Cochrane, Ionis Pharmaceuticals Inc. A Study of Olezarsen (Formerly Known as AKCEA-APOCIII-LRx) Administered to Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). NCT04568434. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04568434>, [Aufgerufen am: 17.11.2025]. 2025
87. ClinicalTrials.gov, Ionis Pharmaceuticals Inc. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of AKCEA-APOCIII-LRx Administered Subcutaneously to Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). NCT04568434. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04568434>, [Aufgerufen am: 07.11.2025]. 2025

88. EU-CTR, Ionis Pharmaceuticals Inc. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of AKCEA-APOCIII-LRX Administered Subcutaneously to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). EUCTR2020-002536-67. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002536-67, [Aufgerufen am: 17.11.2025]. 2021
89. ICTRP, Ionis Pharmaceuticals Inc. A Study of AKCEA-APOCIIILRx Administered to Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). EUCTR2020-002536-67-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002536-67, [Aufgerufen am: 07.11.2025]. 2021
90. ICTRP, Ionis Pharmaceuticals Inc. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of AKCEA*APOCIII*LRX Administered Subcutaneously to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). NL-OMON52139. URL: <https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/52139>, [Aufgerufen am: 07.11.2025]. 2025
91. McKay, R. A., Miraglia, L. J., Cummins, L. L., Owens, S. R., Sasnor, H. et al. Characterization of a potent and specific class of antisense oligonucleotide inhibitor of human protein kinase C- α expression. J Biol Chem 1999; 274(3): 1715-1722.
92. Bennett, C. F., Baker, B. F., Pham, N., Swayze, E., Geary, R. S. Pharmacology of Antisense Drugs. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2017; 57: 81-105.
93. Watts, G. F. Shooting the Messenger to Treat Hypertriglyceridemia. N Engl J Med 2024; 390(19): 1818-1823.
94. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK) Unterjährige Datenlieferung DRG Januar bis Dezember 2024. Hauptdiagnose(K86.18, K85.00, K85.01, K85.80, K85.81, K86.11, K85.90, K85.91); Nebendiagnosen(E78.3) 2025.
95. Levey, A. S., Cattran, D., Friedman, A., Miller, W. G., Sedor, J. et al. Proteinuria as a surrogate outcome in CKD: report of a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. Am J Kidney Dis 2009; 54(2): 205-226.
96. Neunert, C., Terrell, D. R., Arnold, D. M., Buchanan, G., Cines, D. B. et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv 2019; 3(23): 3829-3866.
97. Provan, D., Arnold, D. M., Bussel, J. B., Chong, B. H., Cooper, N. et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv 2019; 3(22): 3780-3817.
98. Provan, D., Stasi, R., Newland, A. C., Blanchette, V. S., Bolton-Maggs, P. et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010; 115(2): 168-186.
99. Kaatz, S., Ahmad, D., Spyropoulos, A. C., Schulman, S., Subcommittee on Control of, A. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial

fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2015; 13(11): 2119-2126.

100. Imbens, G. W., Kolesár, M. Robust Standard Errors in Small Samples: Some Practical Advice. Review of Economics and Statistics 2016; 98(4): 701-712.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) 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).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.08.2024	
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>	
Suchfilter	Lefebvre [Quelle ²⁴] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

²⁴ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>. 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 4-68: MEDLINE Suchstrategie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Medline		
Suchoberfläche	Pubmed		
Datum der Suche	23. September 2025		
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung		
Suchfilter	RCT-Filter nach Wong et al. 2006 [43]		
#	Suchbegriffe	Ergebnis	Block
1	"Hyperlipoproteinemia Type I"[Mesh]	711	Indikation
2	Hyperlipoprotein*[Title/Abstract] AND ("Type I"[Title/Abstract] OR "Type 1"[Title/Abstract] OR Type-I[Title/Abstract] OR Type-1[Title/Abstract])	233	
3	Fredrickson*[Title/Abstract] AND #2	7	
4	(familial[Title/Abstract] OR monogenic[Title/Abstract] OR primary[Title/Abstract] OR severe[Title/Abstract]) AND (chylomicron*[Title/Abstract] OR hyperchylomicron*[Title/Abstract] OR hypertriglycerid*[Title/Abstract])	5474	
5	lipoprotein[Title/Abstract] AND lipase[Title/Abstract] AND deficien*[Title/Abstract]	1451	
6	FCS[Title/Abstract] OR LPLD[Title/Abstract]	8886	
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	15582	
8	Olezarsen[Title/Abstract] OR Tryngolza*[Title/Abstract]	53	Intervention
9	"ISIS 678354"[Title/Abstract] OR ISIS-678354[Title/Abstract] OR ISIS678354[Title/Abstract]	0	
10	AKCEA-APOCIII-LRX[Title/Abstract] OR "AKCEA APOCIII LRX"[Title/Abstract] OR IONIS-APOCIII-LRX[Title/Abstract] OR "IONIS APOCIII LRX"[Title/Abstract]	3	
11	APOCIII[Title/Abstract] OR APOC-III[Title/Abstract] OR APOC3[Title/Abstract] OR APOC-3[Title/Abstract] OR apolipoprotein[Title/Abstract] AND (C3[Title/Abstract] OR CIII[Title/Abstract] OR C-3[Title/Abstract] OR C-III[Title/Abstract])) OR "Apolipoprotein C-III"[Mesh]	3889	
12	ASO[Title/Abstract] OR ((antisense [Title/Abstract] OR anti-sense[Title/Abstract]) AND oligonucleotide*[Title/Abstract]) OR "Oligonucleotides, Antisense"[Mesh]	32673	
13	#11 AND #12	164	
14	#8 OR #9 OR #10 OR #13	186	
15	#7 AND #14	83	Indikation + Intervention
16	randomized controlled trial[Publication Type]	648052	RCT Filter nach Wong
17	randomized[all] OR placebo[all]	1767610	
18	#16 OR #17	1768345	
19	"Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]	5377041	Ausschlusskriterien
20	#15 AND #18	24	Zusammenfügen
21	#20 NOT #19	24	

Tabelle 4-69: Embase Suchstrategie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Embase		
Suchoberfläche	Proquest		
Datum der Suche	23. September 2025		
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung		
Suchfilter	RCT-Filter nach Wong et al. 2006 [43]		
#	Suchbegriffe	Ergebnis	Block
1	EMB.EXACT.EXPLODE("familial chylomicronemia syndrome") OR EMB.EXACT.EXPLODE("familial hypertriglyceridemia") OR EMB.EXACT.EXPLODE("hyperlipoproteinemia type 1")	1656	Indikation
2	ab,ti(Hyperlipoprotein* NEAR/3 ("Type I" OR "Type 1" OR Type-I OR Type-1))	198	
3	ab,ti(Fredrickson*) AND S2	8	
4	ab,ti((familial OR monogenic OR primary OR severe) AND (chylomicron* OR hyperchylomicron* OR hypertriglycerid*))	8991	
5	ab,ti(lipoprotein AND lipase AND deficien*)	1821	
6	ab,ti(FCS OR LPLD)	11391	
7	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6	21900	
8	EMB.EXACT.EXPLODE("Olezarsen")	137	Intervention
9	ab,ti(Olezarsen) OR ab,ti(Tryngolza*)	76	
10	ab,ti("ISIS 678354") OR ab,ti(ISIS- 678354) OR ab,ti(ISIS678354)	0	
11	ab,ti(AKCEA-APOCIII-LRX) OR ab,ti("AKCEA APOCIII LRX") OR ab,ti(IONIS-APOCIII-LRX) OR ab,ti("IONIS APOCIII LRX")	2	
12	(ab,ti(APOCIII OR APOC-III OR APOC3 OR APOC-3 OR (apolipoprotein NEAR/3 (C3 OR CIII OR C-3 OR C-III))) OR EMB.EXACT.EXPLODE("apolipoprotein C3"))	5635	
13	ab,ti(ASO OR ((antisense OR anti-sense) AND oligonucleotide*)) OR EMB.EXACT.EXPLODE("antisense oligonucleotide")	55434	
14	S12 AND S13	413	Indikation + Intervention
15	S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S14	463	
16	S7 AND S15	212	
17	ab,ti(random*) OR ab,ti(double-blind*)	2332311	RCT Filter nach Wong
18	ab,ti,su(placebo)	579589	
19	S17 OR S18	2581582	
20	EMB.EXACT.EXPLODE("animal") NOT EMB.EXACT.EXPLODE("human")	6188303	Ausschlusskriterien
21	S16 AND S19	87	Zusammenfügen
22	S21 NOT S20	87	

Tabelle 4-70: Cochrane Suchstrategie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)		
Suchoberfläche	https://www.cochranelibrary.com/		
Datum der Suche	23. September 2025		
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung		
Suchfilter	Trials		
#	Suchbegriffe	Ergebnis	Block
1	MeSH descriptor: [Hyperlipoproteinemia Type I] explode all trees	30	Indikation
2	(Hyperlipoprotein* NEAR/3 ("Type I" OR "Type 1" OR Type-I OR Type-1)):ti,ab,kw	77	
3	(Fredrickson*):ti,ab,kw AND #2	2	
4	((familial OR monogenic OR primary OR severe) AND (chylomicron* OR hyperchylomicron* OR hypertriglycerid*)):ti,ab,kw	1208	
5	(lipoprotein AND lipase AND deficien*):ti,ab,kw	53	
6	(FCS OR LPLD):ti,ab,kw	335	
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1528	
8	(Olezarsen OR Tryngolza*):ti,ab,kw	34	Intervention
9	("ISIS 678354" OR ISIS-678354 OR ISIS678354):ti,ab,kw	9	
10	(AKCEA-APOCIII-LRX OR "AKCEA APOCIII LRX" OR IONIS-APOCIII-LRX OR "IONIS APOCIII LRX"):ti,ab,kw	8	
11	(APOCIII OR APOC-III OR APOC3 OR APOC-3 OR (apolipoprotein NEAR/3 (C3 OR CIII OR C-3 OR C-III))):ti,ab,kw	432	
12	MeSH descriptor: [Apolipoprotein C-III] explode all trees	92	
13	#11 OR #12	432	
14	(ASO OR ((antisense OR anti-sense) AND oligonucleotide*)):ti,ab,kw	823	
15	MeSH descriptor: [Oligonucleotides, Antisense] explode all trees	169	
16	#14 OR #15	827	
17	#13 AND #16	52	
18	#8 OR #9 OR #10 OR #17	74	
19	#7 AND #18	57	Indikation + Intervention
	Davon in Trials	57	

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel <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:

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

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

Tabelle 4-71: Clinicaltrials.gov Suchstrategie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	23. September 2025
Eingabeoberfläche	Condition/Disease und Intervention/Treatment
Suchstrategie	<u>Condition/Disease:</u> (hyperlipoprotein* AND ('type I' OR 'type 1' OR 'type-I' OR 'type-1')) OR ((familial OR monogenic OR primary OR severe) AND (chylomicron* OR hyperchylomicron* OR hypertriglycerid*)) OR (lipoprotein AND lipase AND deficien*) OR FCS OR LPLD <u>Intervention/Treatment:</u> Olezarsen OR Tryngolza* OR 'ISIS 678354' OR ISIS-678354 OR ISIS678354 OR AKCEA-APOCIII-LRX OR 'AKCEA APOCIII LRX' OR IONIS-APOCIII-LRX OR 'IONIS APOCIII LRX' OR ((APOCIII OR APOC-III OR APOC3 OR APOC-3 OR (apolipoprotein AND (C3 OR CIII OR C-3 OR C-III))) AND (ASO OR ((antisense OR anti-sense) AND oligonucleotide*)))
Treffer	4

Tabelle 4-72: EU-CTR Suchstrategie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	23. September 2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	((hyperlipoprotein* AND ("type I" OR "type 1" OR "type-I" OR "type-1")) OR ((familial OR monogenic OR primary OR severe) AND (chylomicron* OR hyperchylomicron* OR hypertriglycerid*)) OR (lipoprotein AND lipase AND deficien*) OR FCS OR LPLD) AND (Olezarsen OR Tryngolza* OR "ISIS 678354" OR ISIS-678354 OR ISIS678354 OR AKCEA-APOCIII-LRX OR "AKCEA APOCIII LRX" OR IONIS-APOCIII-LRX OR "IONIS APOCIII LRX" OR ((APOCIII OR APOC-III OR APOC3 OR APOC-3 OR (apolipoprotein AND (C3 OR CIII OR C-3 OR C-III))) AND (ASO OR ((antisense OR anti-sense) AND oligonucleotide*)))
Treffer	6

Tabelle 4-73: ICTRP Suchstrategie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	23. September 2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	((hyperlipoprotein* AND (“type I” OR “type 1” OR “type-I” OR “type-1”)) OR ((familial OR monogenic OR primary OR severe) AND (chylomicron* OR hyperchylomicron* OR hypertriglycerid*)) OR (lipoprotein AND lipase AND deficien*) OR FCS OR LPLD) AND (Olezarsen OR Tryngolza* OR “ISIS 678354” OR ISIS-678354 OR ISIS678354 OR AKCEA-APOCIII-LRX OR “AKCEA APOCIII LRX” OR IONIS-APOCIII-LRX OR “IONIS APOCIII LRX” OR ((APOCIII OR APOC-III OR APOC3 OR APOC-3 OR (apolipoprotein AND (C3 OR CIII OR C-3 OR C-III))) AND (ASO OR ((antisense OR anti-sense) AND oligonucleotide*))))
Treffer	56 Treffer für 15 Studien

Tabelle 4-74: CTIS Suchstrategie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/
Datum der Suche	17. November 2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Contain any of these Terms: Olezarsen Medical condition: Familial Chylomicronemia Syndrome
Treffer	1 Treffer

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(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 et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Tabelle 4-75: Im Volltext gesichtete Treffer der bibliografischen Literaturrecherche mit Ausschlussgrund – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Treffer	Ausschlussgrund
1	Karwowska-Prokopczuk, E., Alexander, V., Stroes, E. S., Ballantyne, C. M., Ginsberg, H. N. et al. Rationale and Design of the Balance Study: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Olezarsen in Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome. Journal of clinical lipidology 2023; 17(4): e45.	A7 – Publikationstyp
2	Cochrane, Ionis Pharmaceuticals Inc. A Study of Olezarsen (Formerly Known as AKCEA-APOCIII-LRx) in Adults With Hypertriglyceridemia and Atherosclerotic Cardiovascular Disease (Established or at Increased Risk for), and/or With Severe Hypertriglyceridemia. NCT05355402. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05355402 , [Aufgerufen am: 23.07.2025]. 2024	A7 – Publikationstyp
3	Cochrane, Ionis Pharmaceuticals Inc. A Study of Olezarsen (ISIS 678354) Administered to Participants With Severe Hypertriglyceridemia. CTIS2024-510696-38-00. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-510696-38-00 , [Aufgerufen am: 23.07.2025]. 2025	A7 – Publikationstyp
4	Cochrane, Ionis Pharmaceuticals Inc. A Study of Olezarsen (ISIS 678354) Administered to Participants With Severe Hypertriglyceridemia. NCT05079919. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05079919 , [Aufgerufen am: 23.07.2025]. 2025	A7 – Publikationstyp
5	Cochrane, Ionis Pharmaceuticals Inc. A Study of Olezarsen (ISIS 678354) in Participants With Hypertriglyceridemia and Atherosclerotic Cardiovascular Disease, or With Severe Hypertriglyceridemia. NCT05610280. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05610280 , [Aufgerufen am: 23.07.2025]. 2025	A7 – Publikationstyp

Nr.	Treffer	Ausschlussgrund
6	Marston, N. A., Bergmark, B. A., Alexander, V. J., Karwatowska-Prokopczuk, E., Kang, Y. M. et al. Design and rationale of the CORE-TIMI 72a and CORE2-TIMI 72b trials of olezarsen in patients with severe hypertriglyceridemia. American heart journal 2025.	A7 – Publikationstyp
7	Cochrane, Ionis Pharmaceuticals Inc. A Phase 3 study of investigational drug ISIS 678354 administered under skin to patients with severely increased amount of triglycerides in blood. ICTRP EUCTR2021-002192-19-ES. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002192-19-ES , [Aufgerufen am: 23.07.2025]. 2022	A7 – Publikationstyp
8	Cochrane, Academic Medical Center (AMC), department of Internal Medicine. Impact on inflammation in lowering levels of triglycerides in patients. ICTRP EUCTR2021-003168-28-NL. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003168-28-NL , [Aufgerufen am: 23.07.2025]. 2025	A1 – Population
9	Cochrane, Academisch Medisch Centrum. Impact of Triglyceride-Lowering on Inflammatory Activity in Patients with Hypertriglyceridemia. NL-OMON51943. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON51943 , [Aufgerufen am: 23.07.2025]. 2024	A4 – Endpunkte
10	Cochrane, Ionis Pharmaceuticals Inc. A Study of Olezarsen Administered Subcutaneously to Participants With Severe Hypertriglyceridemia. NCT05552326. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05552326 , [Aufgerufen am: 23.07.2025]. 2025	A7 – Publikationstyp
11	Alexander, V., Prokopczuk, E., Stroes, E. S. G., Ballantyne, C. M., Ginsberg, H. et al. RATIONALE AND DESIGN OF THE BALANCE STUDY: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PHASE 3 STUDY OF OLEZARSEN IN PATIENTS WITH FAMILIAL CHYLOMICRONEMIA SYNDROME. Journal of the American College of Cardiology 2023; 81(8): 1764.	A7 – Publikationstyp
12	Stroes, E. S. G., Alexander, V., Prokopczuk, E., Hegele, R., Arca, M. et al. A RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED PHASE 3 STUDY OF OLEZARSEN IN PATIENTS WITH FAMILIAL CHYLOMICRONEMIA SYNDROME. Journal of the American College of Cardiology 2024; 83(13): 1670..	A7 – Publikationstyp
13	Yang, x., Alexander, V., Prohaska, T., Prokopczuk, E., Xia, S. et al. EFFECT OF OLEZARSEN ON LIPOPROTEIN-ASSOCIATED APOC-III IN PATIENTS WITH FAMILIAL CHYLOMICRONEMIA SYNDROME. URL: https://dialog.proquest.com/professional/docview/3176706116?accountid=202885 , [Aufgerufen 2025]	A4 – Endpunkte
14	Kessler, A. S., Vera-Llonch, M., Prokopczuk, E., Alexander, V., Xia, S. et al. OLEZARSEN REDUCES ALL-CAUSE HEALTHCARE UTILIZATION IN PATIENTS WITH FAMILIAL CHYLOMICRONEMIA SYNDROME 2025; 85: 427..	A7 – Publikationstyp
15	Bergmark, B. A., Marston, N. A., Prohaska, T. A., Alexander, V. J., Zimmerman, A. et al. Olezarsen in patients with hypertriglyceridemia at high cardiovascular risk: Rationale and design of the Essence–TIMI 73b trial. American Heart Journal 2025; 286: 116-124.	A7 – Publikationstyp

Nr.	Treffer	Ausschlussgrund
16	Stroes, E. S. G., Alexander, V., Prokopczuk, E., Hegele, R. A., Arca, M. et al. A Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Olezarsen In Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome: The Balance Trial. Journal of the Endocrine Society 2024; 8: A290-A291.	A7 – Publikationstyp
17	Yang, X., Alexander, V. J., Xia, S., Tsimikas, S. Effect of olezarsen on lipoprotein-associated ApoC-III levels in patients with familial chylomicronemia syndrome. Atherosclerosis 2025; 408.	A4 – Endpunkte
18	Yu, R., Diep, John, Karwowska-Prokopczuk, E., Gao, X. Clinical Pharmacology of Olezarsen, a Novel ApoC-III Targeted Antisense Inhibitor, for Reducing Triglycerides in Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome 2025; 19: e108-e109.	A7 – Publikationstyp
19	Hegele, R. A. APOC3 Interference for Familial Chylomicronaemia Syndrome. touchREVIEWS in Endocrinology 2022; 18(2): 82-83.	A7 – Publikationstyp
20	Sohail, A., Masood, A., Qureshi, A. U. H., Khalid, Z., Shahid, H. et al. EFFICACY AND SAFETY OF ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDE THERAPIES TARGETING APOCIII IN PATIENTS WITH SEVERE HYPERTRIGLYCERIDEMIA: A META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS 2025; 85: 671.	A7 – Publikationstyp
21	Bergmark, B. A., Marston, N. A., Prohaska, T. A., Alexander, V. J., Zimmerman, A. et al. Olezarsen for Hypertriglyceridemia in Patients at High Cardiovascular Risk. New England Journal of Medicine 2024; 390(19): 1770-1780	A1 – Population
22	de Moura de Souza, M., Mendes, B. X., Defante, M. L. R., de Athayde de Hollanda Morais, B. A., Martins, O. C. et al. Apolipoprotein C-III inhibitors for the treatment of hypertriglyceridemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. Metabolism: Clinical and Experimental 2025; 167.	A7 – Publikationstyp
23	Alexander, V. J., Prohaska, T. A., Karwowska-Prokopczuk, E., Xia, S., Tsimikas, S. Effect of olezarsen on routinely measured lipase and amylase levels in familial chylomicronemia syndrome. Journal of Clinical Lipidology 2025.	A7 – Publikationstyp
24	Serag, I., Alkhawaldeh, I. M., Shati, A. A., Alqahtani, Y. A., Alattar, A. et al. Optimizing cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis of olezarsen dosages in high-risk hypertriglyceridemic patients. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 2025	A7 – Publikationstyp
25	Huynh, K. RNA-based therapies targeting APOC3 lower triglyceride levels in patients with hypertriglyceridaemia. Nature Reviews Cardiology 2024; 21(6): 353	A7 – Publikationstyp
26	Shahzad, Z., Ijaz, O., Rao, A. G., Rasool, W., Wani, S. A. et al. Assessing the Efficacy and Safety of Olezarsen in Lowering Triglyceride Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis. Circulation 2024; 150	A7 – Publikationstyp
27	Masson, W., Lobo, M., Nogueira, J. P., Corral, P., Barbagelata, L. et al. Inhibitors of apolipoprotein C3, triglyceride levels, and risk of pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders 2024; 25(5): 817-825.	A7 – Publikationstyp
28	Olezarsen (Tryngolza) for Familial Chylomicronemia Syndrome. Medical Letter on Drugs and Therapeutics 2025; 67(1723): e44	A7 – Publikationstyp

Nr.	Treffer	Ausschlussgrund
29	Kamrul-Hasan, A. B. M., Dutta, D., Nagendra, L., Mondal, S., Bhattacharya, S. et al. Safety and Efficacy of the Novel RNA Interference Therapies for Hypertriglyceridemia and Mixed Hyperlipidemia Management: A Systematic Review and Meta-analysis. Endocrine Practice 2024; 30(11): 1103-1112.	A7 – Publikationstyp
30	Ogieuhi, I. J., Callender, K., Odukudu, G.-d. O., Obi, E. S., Muzofa, K. et al. Antisense Oligonucleotides in Dyslipidemia Management: A Review of Clinical Trials. High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention 2025; 32(1): 33-47.	A2 – Intervention
31	Alexander, V., Karwowska-Prokopczuk, E., Stroes, E. S. G., Ballantyne, C., Ginsberg, H. N. et al. Rationale And Design Of The Balance Study: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study Of Olezarsen In Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome. Journal of the Endocrine Society 2023; 7: A329.	A7 – Publikationstyp
32	Stroes, E., Alexander, V., Karwowska-Prokopczuk, E., Arca, M., Ballantyne, C. et al. †A Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Olezarsen In Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome: the Balance Trial. Journal of clinical lipidology 2024; 18(4): e550.	Nicht verfügbar

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel, 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.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Tabelle 4-76: Treffer der Suche in Studienregistern mit Ausschlussgrund – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Treffer	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov		
1	Clinical Trials, Ionis Pharmaceuticals Inc. An Open-Label Safety Study of AKCEA-APOCIII-LRX Administered Subcutaneously to Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS) Previously Treated With Volanesorsen (ISIS 304801). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05185843 , [Aufgerufen am: 23.09.2025]. 2021	A5 – Studiendesign/-typ
2	Clinical Trials, Ionis Pharmaceuticals Inc. An Open-Label Extension Study of AKCEA-APOCIII-LRx Administered Subcutaneously to Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05130450 , [Aufgerufen am: 23.09.2025]. 2021	A5 – Studiendesign/-typ
3	Clinical Trials, Ionis Pharmaceuticals Inc. Olezarsen (ISIS 678354) Early Access Program for Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06360237 , [Aufgerufen am: 23.09.2025]. 2024	A5 – Studiendesign/-typ
EU-CTR		
1	EU-CTR, Ionis Pharmaceuticals Inc. An Open-Label Extension Study of AKCEA-APOCIII-LRX Administered Subcutaneously to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003280-95 , [Aufgerufen am: 23.09.2025]. 2022	A5 – Studiendesign/-typ

Nr.	Treffer	Ausschlussgrund
2	EU-CTR, Ionis Pharmaceuticals Inc. An Open-Label Safety Study of AKCEA-APOCIII-LRX Administered Subcutaneously to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS) Previously Treated with Volanesorsen (ISIS 304801). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003635-29 , [Aufgerufen am: 23.09.2025]. 2022	A5 – Studiendesign/-typ
3	EU-CTR, Academic Medical Center Department of Internal Medicine. Impact of Triglyceride-Lowering on Inflammatory Activity in Patients with Hypertriglyceridemia. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003168-28 , [Aufgerufen am: 23.09.2025]. 2022	A1 – Population
4	EU-CTR, Ionis Pharmaceuticals Inc. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of ISIS 678354 Administered Subcutaneously to Patients with Severe Hypertriglyceridemia. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002192-19 , [Aufgerufen am: 23.09.2025]. 2022	A1 – Population
5	EU-CTR, Afimmune Ltd. A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose Finding Phase IIb Study to Assess the Efficacy and Safety of Orally Administered Epeleuton in Patients with Hypertriglyceridemia and Type 2 Diab. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000065-16 , [Aufgerufen am: 23.09.2025]. 2020	A2 – Intervention
ICTRP		
1	ICTRP, Ionis Pharmaceuticals Inc. An Open-Label Extension Study of AKCEA-APOCIII-LRX Administered to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). CTIS2023-509029-29-00. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003280-95 , [Aufgerufen am: 23.09.2025]. 2024	A5 – Studiendesign/-typ
2	ICTRP, Ionis Pharmaceuticals Inc. Olezarsen Early Access Program for Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). NCT06360237. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06360237 , [Aufgerufen am: 23.09.2025]. 2024	A5 – Studiendesign/-typ
3	ICTRP, Ionis Pharmaceuticals Inc. A Study of Olezarsen (ISIS 678354) in Participants With Hypertriglyceridemia and Atherosclerotic Cardiovascular Disease, or With Severe Hypertriglyceridemia. NCT05610280. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05610280 , [Aufgerufen am: 23.09.2025]. 2022	A1 – Population
4	ICTRP, Ionis Pharmaceuticals Inc. A Study of Olezarsen Administered Subcutaneously to Participants With Severe Hypertriglyceridemia. NCT05552326. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05552326 , [Aufgerufen am: 23.09.2025]. 2022	A1 – Population

Nr.	Treffer	Ausschlussgrund
5	ICTRP, Ionis Pharmaceuticals Inc. A safety study of an investigational medicinal product AKCEA-APOCIII-LRX administered under the skin to patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS) previously treated with Volanesorsen (ISIS 304801). EUCTR2021-003635-29-SE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003635-29 , [Aufgerufen am: 23.09.2025]. 2022	A5 – Studiendesign/-typ
6	ICTRP, Ionis Pharmaceuticals Inc. An Open-Label Extension Study of AKCEA-APOCIII-LRX Administered to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). EUCTR2021-003280-95-NL. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003280-95 , [Aufgerufen am: 23.09.2025]. 2022	A5 – Studiendesign/-typ
7	ICTRP, Ionis Pharmaceuticals Inc. A Study of Olezarsen (Formerly Known as AKCEA-APOCIII-LRx) in Adults With Hypertriglyceridemia and Atherosclerotic Cardiovascular Disease (Established or at Increased Risk for), and/or With Severe Hypertriglyceridemia. NCT05355402. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05355402 , [Aufgerufen am: 23.09.2025]. 2022	A1 – Population
8	ICTRP, Ionis Pharmaceuticals Inc. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of ISIS 678354 Administered Subcutaneously to Patients with Severe Hypertriglyceridemia. NL-OMON54207. URL: https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/54207 , [Aufgerufen am: 23.09.2025]. 2022	A1 – Population
9	ICTRP, Ionis Pharmaceuticals Inc. A Study of Olezarsen (Formerly Known as AKCEA-APOCIII-LRX) Administered to Adults With Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS) Previously Treated With Volanesorsen. NCT05185843. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05185843 , [Aufgerufen am: 23.09.2025]. 2021	A5 – Studiendesign/-typ
10	ICTRP, Ionis Pharmaceuticals Inc. A Study of Olezarsen (Formerly Known as AKCEA-APOCIII-LRx) in Participants With Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). NCT05130450. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05130450 , [Aufgerufen am: 23.09.2025]. 2021	A5 – Studiendesign/-typ
11	ICTRP, Ionis Pharmaceuticals Inc. A controlled clinical trial of ISIS 304801 in patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). EUCTR2014-002421-35-GB. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002421-35 , [Aufgerufen am: 23.09.2025]. 2014	A2 – Intervention
12	ICTRP, Ionis Pharmaceuticals Inc. A Study of Olezarsen (ISIS 678354) Administered Subcutaneously to Participants with Severe Hypertriglyceridemia (SHTG). CTIS2022-501999-26-00. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501999-26-00 , [Aufgerufen am: 23.09.2025]. 2023	A5 – Studiendesign/-typ

Nr.	Treffer	Ausschlussgrund
13	ICTRP, Ionis Pharmaceuticals, I. A Phase 3 study of investigational drug ISIS 678354 administered under skin to patients with severely increased amount of triglycerides in blood. EUCTR2021-002192-19-BG URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002192-19 , [Aufgerufen am: 23.09.2025]. 2022	A1 – Population
CTIS		
1	CTIS, Ionis Pharmaceuticals Inc. ISIS 678354-CS13: An Open-Label Extension Study of AKCEA-APOCIII-LRX Administered Subcutaneously to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). EUCT number: 2023-509029-29-00. Protocol code: ISIS 678354-CS13. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509029-29-00 , [Aufgerufen am: 17.11.2025]. 2022	A5 – Studiendesign/-typ

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-77 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 4-77 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-77: Studiendesign und -methodik für die Balance Studie (ISIS 678354-CS3)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bei dieser Phase 3 Zulassungsstudie (ISIS 678354-CS3; Balance Studie) handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie zur Bewertung von Olezarsen zur Behandlung von FCS-Patienten. <u>Hauptziele:</u> Das Hauptziel der Balance Studie bestand darin, die Wirksamkeit von Olezarsen im Vergleich zu einem Placebo anhand der mittleren prozentualen Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes gegenüber der Baseline zu bewerten. <u>Sekundäre Ziele:</u> Die sekundären Ziele bestanden darin, die Wirksamkeit von Olezarsen im Vergleich zu Placebo in Bezug auf folgende Aspekte zu bewerten: • Die prozentuale Veränderung des Nüchtern-ApoC3-Werte gegenüber der Baseline. • Der Anteil der Patienten, deren Nüchtern-TG-Wert um $\geq 40\%$ gegenüber der Baseline gesunken ist. • Die prozentuale Veränderung des Nüchtern-ApoB-48-Werts gegenüber der Baseline. • Die prozentuale Veränderung des Nüchtern-Non-HDL-C-Werts gegenüber der Baseline. • Die bestätigte Ereignisrate für AP Episoden bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Pankreatitis innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening. • Die Ereignisrate für bestätigte AP Episoden. • Der Anteil der Patienten, deren Nüchtern-TG-Wert um $\geq 70\%$ gegenüber der Baseline gesunken ist. • Der Anteil der Patienten, die einen Nüchtern-TG-Wert ≤ 880 mg/dL (10 mmol/L) erreichen. • Die Ereignisrate für bestätigte AP bei Patienten mit ≥ 2 festgestellten AP-Ereignissen in den letzten 5 Jahren vor der Studienteilnahme. • Der Anteil der Patienten, die einen Nüchtern-TG-Wert ≤ 500 mg/dL (5,7 mmol/L) erreichen. <u>Zusätzliche/ explorative Ziele:</u> Die zusätzlichen/explorativen Ziele bestanden darin, die Wirkung von Olezarsen im Vergleich zu Placebo in Bezug auf folgende Aspekte zu bewerten: • Von Patienten berichtete Bauchschmerzen; andere FCS-bezogene Symptome, wie körperliche Erschöpfung, Denkschwierigkeiten, Durchfall, Ernährung, gesundheitsbezogene Lebensqualität und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		kognitive Funktionen. Diese Aspekte wurden mithilfe der FCS-SIS bewertet. Die Inanspruchnahme des Gesundheitswesens: Besuche in der Notaufnahme, Häufigkeit von Hospitalisierungen jeglicher Ursachen und der Gesamtzahl der stationären Tage. <u>Sicherheit:</u> Es galt die Sicherheit und Verträglichkeit von Olezarsen zu bewerten. <u>Hinweis zu den Zielen für Immunogenität und Pharmakokinetik:</u> Obwohl die Methoden der Pharmakokinetik- und ADA-Datenerhebung und Analyse sowohl im Studienprotokoll als auch im SAP-Version 4.0. (und nachfolgenden Amendments) ausführlich erörtert wurden, wurden detaillierte Ziele und Endpunkte im Zusammenhang mit Pharmakokinetik und Immunogenität versehentlich sowohl im Studienprotokoll als auch im SAP-Version 4.0 ausgelassen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (zum Beispiel parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei dieser Phase 3 Zulassungsstudie (ISIS 678354-CS3; Balance Studie) handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie zur Bewertung von Olezarsen zur Behandlung von FCS-Patienten. Den Patienten wurde je nach zugeteiltem Behandlungsgruppe über einen Zeitraum von 53 Wochen alle vier Wochen entweder 50 mg Olezarsen, 80 mg Olezarsen oder Placebo subkutan injiziert. Die teilnahmeberechtigten Patienten nahmen an einer etwa 4-wöchigen, jedoch nicht länger als 8-wöchigen Screening-Phase teil, die eine mindestens 2-wöchige Diätstabilisierungs-/Run-In-Phase für Patienten, die nicht bereits eine stabile Diät (≤ 20 g Fett pro Tag) einhalten, und eine etwa 2-wöchige Qualifizierungsphase, umfasste. Nach der Qualifizierung wurden 66 in Frage kommende Patienten nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1 der Kohorte A (50 mg Olezarsen) oder der Kohorte B (80 mg Olezarsen) zugewiesen. Jede Kohorte wurde außerdem im Verhältnis 2:1 auf Gruppen randomisiert, die entweder die für die Kohorte vorgesehene Olezarsen-Dosis oder eine entsprechende Menge Placebo erhielten. Die Patienten wurden nach einer Vorgeschichte mit bestätigter Pankreatitis innerhalb der letzten 10 Jahre vor dem Screening und nach einer früheren Behandlung mit Volanesorsen stratifiziert. Die Patienten in Kohorte A sollten während der Wochen 1 bis 49 des 53-wöchigen Behandlungszeitraums einmal alle 4 Wochen 50 mg Olezarsen oder die entsprechende Menge Placebo (0,5 mL) erhalten. Die Patienten in Kohorte B sollten 80 mg Olezarsen oder die entsprechende Menge Placebo (0,8 mL) einmal alle 4 Wochen während der Wochen 1 bis 49 des 53-wöchigen Behandlungszeitraums erhalten. Die Ernährungsberatung begann am Anfang der Diätstabilisierungsphase und wurde während des gesamten Behandlungs- und Nachbeobachtungszeitraums in regelmäßigen Abständen durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Nach dem Besuch in Woche 53 konnten sich die in Frage kommenden Patienten für die Teilnahme an einer OLE-Studie (ISIS 678354-CS13) entscheiden. Patienten, die nicht an der OLE-Studie teilnahmen, traten in die 13-wöchige Nachbeobachtungsphase ein. Während der Studie sollten etwa alle vier Wochen Blutchemie- und Lipid-/ Apolipoproteinproben entnommen werden, um die Wirkung von Olezarsen auf den Nüchtern-TG-Wert zu bewerten, wobei der primäre Endpunkt die Veränderung der Nüchtern-TG-Werte zu Monat 6 (Durchschnitt der Wochen 23, 25 und 27) im Vergleich zu Placebo gegenüber der Baseline ist. Zu den weiteren Wirksamkeitsuntersuchungen gehörte die Bewertung der Wirkung von Olezarsen auf die Serumkonzentrationen vom ApoC3, ApoB-48 und Non-HDL-C sowie die bestätigte Ereignisrate AP. Für PK- und Immunogenitätsanalysen sollten Blutproben entnommen werden. Zu den Sicherheits- und Verträglichkeitsbewertungen zu Studienbeginn gehörten UEs, klinische Labortests, EKGs, die Einnahme von Begleitmedikamenten und die unabhängig bestätigte MACE-Ereignisrate für Olezarsen im Vergleich zu Placebo. Für die Studie wurden keine Zwischenanalysen geplant oder durchgeführt. Es wurde ein DSMB zusammengestellt, um die während der Studie gesammelten Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten zu überprüfen. Die AP- und MACE-Ereignisse wurden von unabhängigen Ausschüssen beurteilt, um eine genaue Berichterstattung über diese Ereignisse zu gewährleisten. Wenn an einem Prüfbzentrum oder bei den mit diesem Zentrum verbundenen Patienten der klinischen Studie ein Notfall im Bereich der öffentlichen Gesundheit auftrat, wie z. B. eine Pandemie, waren während dieser Zeit Änderungen des Protokolls nach Ermessen des Prüfarztes zulässig, vorausgesetzt, dass alle ICH, GCP und erforderlichen behördlichen Anforderungen im Zusammenhang mit der Studie weiterhin eingehalten wurden.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (zum Beispiel Ein-/ Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das ursprüngliche Studienprotokoll vom 21. Mai 2020 wurde bis zum Datum der Datenbanksperrung am 30. August 2023 insgesamt neunmal geändert. Die wichtigsten Änderungen des Protokolls, darunter Änderungen der Ziele, Endpunkte, des Studienschemas, der Einschluss-/Ausschlusskriterien, der Dosen und Dosisgruppen oder im Zusammenhang mit der Sicherheitsüberwachung oder der Datenerhebung nach Studienbeginn, sind im Folgenden dargelegt: Amendment 3 (22. Dezember 2020) • Klarstellung, dass das Ausschlusskriterium 11 nicht für Impfstoffe (sowohl mRNA als auch virale Vektoren) gilt. • Es wurden Abschnitte über zusätzliche Risiken während der COVID-19-Pandemie und Genehmigungen im Falle eines öffentlichen Gesundheitsnotfalls hinzugefügt. • Ein Abschnitt zur Beobachtung von erhöhten LDL-C-Werten wurde hinzugefügt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Die Breite der Erythrozytenverteilung und das mittlere Thrombozytenvolumen wurden zu den hämatologischen Laboranalyten hinzugefügt. Amendment 4 (12. März 2021) - Aktualisierung des Ausschlusskriteriums 3e (einschließlich der damit einhergehenden Kriterien zu den Sicherheitsbeobachtungen der Nierenfunktion) auf einen UPCR von $\geq 0,5$ mg/mg oder einen UACR von ≥ 300 mg/g. - COVID-19-Infektion, die bis zum ersten Studientag nicht abgeklungen ist, wurde zum Ausschlusskriterium 6 hinzugefügt. - Aktualisierte Sicherheitsbeobachtung der Nierenfunktion einschließlich UACR (> 300 mg/g oder > 50 % der Baseline, je nachdem, welcher Wert höher ist) und UPCR-Werte ($> 0,500$ mg/mg oder > 50 % der Baseline, je nachdem, welcher Wert höher ist) - Aktualisierung der LDL-C-Schwellenwerte in den Beobachtungskriterien (und Hinzufügung einer Bedingung für das Kriterium > 100 mg/dL, um entweder Typ 2 Diabetes Mellitus oder eine koronare Herzkrankheit mit einem Baseline-LDL-C-Wert > 100 mg/dL zu berücksichtigen). - ADA- und PK-Probenentnahme an Tag 15, ADA-Probenentnahme in der Nachbeobachtungsphase an den Tagen 4 und 8, und PK-Probenentnahme an Tag 169, 2 Stunden $\pm$ 15 Minuten nach der Dosis wurden zum Probenentnahmeplan hinzugefügt. Amendment 5 (16. April 2021) - Das Ausschlusskriterium 11 wurde aktualisiert, um eine 4-monatige „Washout-Phase“ für die Behandlung mit einer Einzeldosis eines Oligonukleotids plus einer „Booster“-Dosis (d. h. einer zweiten Dosis) zu ermöglichen und um klarzustellen, dass dieser Ausschluss nicht für einen Impfstoff gilt. - Klarstellung der Bedingungen, unter denen lokale Wiederholungstests für hämatologische Proben durchgeführt werden können. - Es wurde klargestellt, dass die Injektionsstelle für das Studienmedikament nicht mit der Injektionsstelle für den COVID-19-Impfstoff identisch sein sollte. - Es wurde klargestellt, dass die PK-Probe an Tag 15 auf keinen Fall vor der Dosis, sondern jederzeit nach der Dosis entnommen werden kann. Amendment 6 (25. Oktober 2021) - Ein Besuch in der Notaufnahme (aufgrund einer AP) wurde zur Definition einer bestätigten Vorgeschichte mit Pankreatitis in das Einschlusskriterium 5 aufgenommen. - Die Anzahl der zulassungsberechtigten Patienten ohne eine bestätigte Vorgeschichte mit Pankreatitis wurde erhöht.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Streichung der GLP-Agonisten aus den Ausschlusskriterien 10b und 12b. • Änderung der „Washout“-Phase für Oligonukleotide im Ausschlusskriterium 11 auf 4 Monate vor dem Screening oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, was länger ist. • Es wurde klargestellt, dass Daten zur Ethnie und zur ethnischen Zugehörigkeit in die beim Screening erhobenen demografischen Informationen aufgenommen werden müssen. • Es wurde klargestellt, dass der Erhebungszeitraum für die Anamnese der Pankreatitis innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening liegt, wobei die Informationen über Ereignisse innerhalb von 5 Jahren vor dem Screening unabhängig bewertet werden. • Klärung der Behandlung von redigierten Dokumenten während der Datenbanksperre. • Klarstellung der Landmark Visits in den Anhängen. Amendment 7 (26 Oktober 2022) • Es wurden sekundäre Endpunkte für die Ereignisrate für bestätigte AP von Woche 13 bis 53 hinzugefügt. • Klarstellung der Verblindung für Lipiddaten im Studiendesign. • Erlaubnis für antivirale COVID-19-Behandlungen im Rahmen der EUA außerhalb der Studie hinzugefügt. • Hinzufügung der „echten“ Abstinenz für Männer als akzeptable Verhütungsmethode in den Abschnitten Einschlusskriterien und Verhütung einer Schwangerschaft. • Anpassung des Zeitraums, in dem eine Verhütungsmethode erforderlich ist, von 30 Wochen auf 17 Wochen nach der letzten Dosis basierend auf aktualisierter PK-Modellierung und Daten aus Studien zur Fertilität/frühen Embryonalentwicklung. • Es wurden zusätzliche Hinweise zur hochwirksamen Empfängnisverhütung gegeben. • Änderung der Beobachtungsabstände der Thrombozytenzahl von wöchentlich auf alle 2 Wochen bei einer Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\text{mm}^3$ bis $< 140.000/\text{mm}^3$. • Hinzufügung des Hinweises, dass Patienten, bei denen anhaltende oder zunehmende konstitutionelle Symptome auftreten, auf ADA getestet werden sollten. • Neue Formulierung zur Klarstellung der Sicherheitsbeobachtung bei Überempfindlichkeitsreaktionen (Symptome, Verfahren). • Es wurde klargestellt, dass ein Spontanabort/eine Fehlgeburt ein SUE ist. • Es wurden zwei neue sekundäre Endpunkte für die Ereignisrate für bestätigte AP hinzugefügt, die von Woche 13 bis 53 und bei ≥ 2 bestätigten AP-Ereignissen in den 5 Jahren vor Studienaufnahme gemessen werden. • Es wurde klargestellt, dass die Urinsammlung nicht während der Menstruation durchgeführt werden sollte.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Amendment 8 (19. Juni 2023) • Es wurden sekundäre Endpunkte hinzugefügt, die die prozentuale Veränderung der ApoC3- und Non-HDL-C-Werte messen, und die Reihenfolge der Studienziele wurde aktualisiert. • Klarstellung der Symptome von Überempfindlichkeitsreaktionen und der anwendbaren Laborwerte für die Beobachtung. • Die AESI-Definitionen wurden aktualisiert, um eine Vorbehandlung zur Vermeidung einer Überempfindlichkeitsreaktion einzubeziehen. • Das Kriterium, dass mindestens eine TG-Wert-Messung nach der Baseline-Messung durchgeführt werden muss, wurde aus der Definition für das Full Analysis Set entfernt. • Die Reihenfolge der sekundären Endpunkttests wurde aktualisiert. • Es wurde klargestellt, dass die Sensitivitätsanalyse im Per Protocol Set für die primäre Analyse durchgeführt wird und die sekundären Endpunkte nur im Full Analysis Set analysiert werden. Amendment 9 (2. August 2023) • Es wurden sekundäre Endpunkte hinzugefügt, die sich auf die bestätigte Ereignisrate für AP während des Behandlungszeitraums (Woche 1 bis 53) und von Woche 13 bis 53 in einer Subgruppe des Full Analysis Sets mit einer bestätigten Vorgeschichte von Pankreatitis in den 10 Jahren vor dem Screening beziehen. • Überarbeitete sekundäre Endpunkte mit einem Cutoff-Nüchtern-TG-Wert ≤ 750 mg/dL auf einen Cutoff von ≤ 880 mg/dL (gemäß den Einschlusskriterien beim Screening). Änderungen an den geplanten Analysen gemäß CSR-Version 1.0 vom 15. März 2024: Der ursprüngliche statistische Analyseplan vom 26. Mai 2021 wurde bis zum Informationsstichtag am 14. Juli 2023 dreimal geändert. Anzumerken ist, dass, obwohl die Methoden der PK- und ADA-Datenerhebung und -analyse sowohl im Studienprotokoll als auch im SAP (und den nachfolgenden Änderungen) ausführlich erörtert wurden, detaillierte Ziele und Endpunkte im Zusammenhang mit PK und Immunogenität versehentlich sowohl im Studienprotokoll als auch im SAP ausgelassen wurden. Außerdem wurde zwar ein Sicherheitsendpunkt definiert, aber auch ein Sicherheitsziel wurde versehentlich in beiden Dokumenten ausgelassen. Nach der Sperrung der Datenbank für die CSR-Version 1.0 am 30. August 2023 wurde ein Fehler in Bezug auf das Datum des Auftretens einer AP-Episode entdeckt, das bei einem Patienten in der Olezarsen-80 mg-Gruppe auftrat. Insbesondere wurde bei der Ereignisbeurteilung das Jahr des Ereigniseintritts fälschlicherweise als 2021 in die Datenbank eingegeben, was für den betreffenden Patienten bedeutete, dass das Ereignis als während des Screenings aufgetreten gemeldet wurde, obwohl es tatsächlich während des Behandlungszeitraums im Jahr 2022 auftrat. Die endgültige Sperrung der Studiendatenbank (für Patienten, die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		nach der Sperrung der Datenbank am 30. August 2023 noch in der Nachsorge verblieben) erfolgte am 30. November 2023, zu diesem Zeitpunkt wurde die Korrektur des Jahresfeldes für dieses eine Ereignis vorgenommen. Die Analysemethoden für diese Daten wurden im Vergleich zum SAP-Version 4.0, vom 15. August 2023 nicht geändert. Zwischen der Datenbanksperre vom 30. August 2023 und der endgültigen Datenbanksperre vom 30. November 2023 traten keine weiteren Ereignisse mit bestätigter AP auf. Für die Sicherheitsanalysen ab der Datenbanksperre vom 30. August 2023 für den CSR waren keine Änderungen erforderlich, da der Datumsfehler während der Beurteilung der AP-Episode auftrat; die Sicherheitsausgaben waren korrekt und vollständig. Daher basieren alle Daten für den CSR auf der Datenbanksperre vom 30. August 2023, mit Ausnahme der Ergebnisse der AP, die aus der endgültigen Datenbanksperre vom 30. November 2023 stammen. Darüber hinaus wurden während der Wirksamkeitsanalysen Warnmeldungen aus dem MI-Verfahren (PROC MI) aufgrund eines Konvergenzproblems nach der Datenbanksperre empfangen. Ursprünglich war geplant, die Werte und Stratifizierungsfaktoren für die Baseline, Woche 5, Woche 9, Monat 3, Woche 21, Monat 6, Woche 29, Woche 37, Woche 45 und Monat 12 einzubeziehen. Aufgrund der Warnmeldungen wurde das Imputationsmodell angepasst, um zusätzlich zu den Stratifizierungsfaktoren die Werte für die Baseline, den 3. Monat, den 6. Monat, die 37. Woche und den 12. Monat zu berücksichtigen. Konvergenzprobleme treten bei der statistischen Modellierung häufig auf, und die Anpassung des Modells ist ein Standardansatz, um diese Probleme zu beheben. Darüber hinaus wurde PROC MI ausschließlich als erster Schritt im Imputationsprozess verwendet und hauptsächlich auf die Placebogruppe angewendet, bei der nur sehr wenige Werte fehlten. Die fehlenden Werte in der aktiven Behandlungsgruppe wurden mit der „Washout“-Methode (J2R) imputiert, die von dieser Anpassung nicht betroffen ist. Aufgrund dieser Faktoren ist die Auswirkung dieser Anpassung minimal oder nicht vorhanden. Für Patienten, die eine Olezarsen-Behandlung erhielten und nicht an der OLE-Studie (ISIS-678354-CS13) teilnahmen, sollte die mit der scheinbaren terminalen Eliminationsphase verbundene Plasmahalbwertszeit der Disposition gegebenenfalls unter Verwendung einer Nicht-Kompartiment-Methode berechnet werden. Diese Analysen wurden für die Datenbanksperre vom 30. August 2023 nicht durchgeführt, sollen aber in eine geplante Aktualisierung des CSR aufgenommen werden, um die nach der Datenbanksperre vom 30. August 2023 gesammelten Daten der Nachbeobachtungsphase zu berücksichtigen. Es wurden auch Vitalzeichenmessungen und körperliche Untersuchungen durchgeführt (die Analyse der Ergebnisse war in der SAP-Version 4.0 vom 15. August 2023 [Anhang 16.1.9] enthalten, die Bewertungen wurden jedoch nicht definiert). Obwohl die Messung für VLDL-C im Protokoll als „Very Low Density Lipoprotein-Cholesterin“ definiert war, verarbeitete das bewertende Labor die Proben versehentlich so, dass diese Variable als Cholesteringehalt in der Dichtefraktion < 1,006 g/mL bestimmt wurde, was den kombinierten Cholesteringehalt der Chylomikronen- und VLDL-Fraktionen darstellt. Dieser Fehler hatte keinen Einfluss auf das Ergebnis der Studie.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Änderungen im statistischen Analyseplan Die wichtigsten Änderungen am SAP sind im Folgenden zusammengefasst: Änderungen für Version 2.0 vom 6. April 2022 • Klarstellung der Definition der Baseline für Lipidmessungen. • Überarbeitung der primären Analysepopulation vom Full Analysis Set auf ITT. • Klarstellung, wie Vor- und Begleitmedikationen zusammengefasst werden. • Hinzufügen einer Imputationsstrategie für fehlende Baseline-TG-Werte. • Überarbeitung der Reihenfolge der Multiplizitätstests für den sekundären Endpunkt. • Hinzufügen von Subgruppen, die für die Studienpopulation relevant sind. • Klarstellung der Methodik für die Analyse des primären Endpunkts. • Hinzufügen von Attributen und Beschreibung des Schätzers. • Zusätzliche Sensitivitätsanalysen für primäre und bestimmte sekundäre Endpunkte hinzugefügt. • Beschreibende statistische Analysen und kumulative Verteilungskurven für beobachtete Nüchtern-TG-Werte und prozentuale Veränderung der TG-Werte nach Behandlungsgruppe hinzugefügt. • Die Bestätigung der Raten für AP wurde klargestellt und dass interkurrente Ereignisse mit der Treatment Policy Strategy behandelt werden. • Beschreibende statistische Analysen für lokale Hautreaktionen an der Injektionsstelle und Reaktionen an der Injektionsstelle hinzugefügt, d. h. die Dauer bis zur Auflösung und Anzahl der vor dem ersten Ereignis erhaltenen Injektionen. • Es wurde klargestellt, wie blutungsbedingte UEs zusammengefasst werden. • Die Definition bestätigter Laborergebnisse wurde aktualisiert. • Punktdiagramme für Leber-Sicherheitsparameter wurden hinzugefügt. • Es wurde eine deskriptive statistische Analyse hinzugefügt, um die Anzahl der Patienten zusammenzufassen, bei denen eine Erhöhung des Serumkreatinins aufgetreten ist. • Es wurden Shift-Tabellen für UACR, UPCR und LDL-C-Werte hinzugefügt. • Es wurden deskriptive statistische Analysen der Veränderung vom systolischen und diastolischen Blutdruck und Puls gegenüber der Baseline hinzugefügt. • Strategien zur Imputation fehlender Scores für PROs wurden hinzugefügt. • Hinzufügen einer 2-dimensionalen Tipping-Point-Analyse im ITT-Set.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Änderungen für Version 3.0 vom 6. Juni 2023 • Es wurden neue sekundäre Ziele und Endpunkte hinzugefügt, die sich auf die Veränderung der ApoC3- und Non-HDL-C-Werte gegenüber der Baseline (zum primären Analysezeitpunkt, nach 12 Monaten) und auf die Rate der bestätigten AP-Episoden von Woche 13 bis Woche 53 (Full Analysis Set und Subgruppe mit ≥ 2 bestätigten Pankreatitis-Episoden vor der Aufnahme in die Studie) beziehen. • Die Veränderung des ApoB-48-Werts nach 12 Monaten gegenüber der Baseline wurde von den explorativen Endpunkten zu den sekundären Endpunkten verschoben. • Es wurde ein neuer Abschnitt hinzugefügt, um die Anbieter von genetischen und Thrombozyten-Antikörper-Daten zu klären. • Es wurde klargestellt, dass der primäre Endpunkt sowohl im Full Analysis Set als auch im Per Protocol Set bewertet wird, während die sekundären Endpunkte nur im Full Analysis Set bewertet werden. • Die Baseline für PROs wurde auf Bewertungen an oder vor Tag 1 und nicht auf den Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments festgelegt. • Das primäre Analyse-Set wurde von der ITT-Population auf das Full Analysis Set geändert. • Das Safety Set wurde dahingehend präzisiert, dass es Patienten einschließt, die eine beliebige Menge Olezarsen oder Placebo erhalten haben. • Es wurde klargestellt, dass die endgültige MedDRA-Version, die in der Studie verwendet wird, im CSR angegeben wird. • Die Multiplizität-Testsequenz wurde angepasst, um neue sekundäre Endpunkte einzubeziehen. • Es wurde klargestellt, dass Subgruppenanalysen nur für primäre Endpunkte durchgeführt werden. • Die Sensitivitätsanalyse wurde präzisiert und eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse wurde für den primären Endpunkt aufgenommen. • Zusätzliche Sensitivitätsanalysen wurden für bestimmte sekundäre Endpunkte aufgenommen. • Die Methode zur Analyse der Ereignisrate AP wurde von einem logistischen Regressionsmodell auf einen Fisher's Exact Test umgestellt. • Die Formel zur Berechnung der Expositionsdauer wurde aktualisiert und eine Formel zur Berechnung der Übereinstimmung mit Placebo hinzugefügt. • Ergänzende Sicherheitsanalysen für TEAEs wurden hinzugefügt. • AESI für die Verwendung von Medikamenten zur Verhinderung des Auftretens/Wiederauftretens von Überempfindlichkeitsreaktionen hinzugefügt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Klärung der Methodik zur Analyse von lokalen Hautreaktionen an der Injektionsstelle und von Beschwerden an der Injektionsstelle. • Es wurde klargestellt, dass der Durchschnitt von EKG-Dreifachmessungen zur Kategorisierung der Daten verwendet wird. • Es wurde die Kategorie „unbekannt“ für nicht auswertbare ADA-Proben hinzugefügt. • Überarbeitung des negativen Gesamt-ADA-Status zur Klassifizierung des Baseline-ADA-Status, Unterscheidung zwischen Beginn und erstem Tag der ADA (wobei der Beginn als neue Kategorie hinzugefügt wurde), Hinzufügen der Dauer der ADA. • Es wurde klargestellt, dass die Stratifizierung der Immunogenität für die Auswirkungen der Immunogenität auf PK, PD und Sicherheit unter Verwendung von ADA-Daten auf Patientenebene erfolgen würde. • Es wurden zwei neue explorative Endpunkte hinzugefügt: Veränderungen gegenüber der Baseline beim ApoC3-Wert und Non-HDL-C-Wert in Monat 3. • Es wurde hinzugefügt, dass bei der Analyse der PGIC-Scores die Ergebnisse in die Kategorien „verbessert“ oder „nicht verbessert“ eingeteilt werden, und das Proportional Odds Model in der ITT-Population wurde im Full Analysis Set in ein logistisches Regressionsmodell geändert. Änderungen für Version 4.0 vom 15. August 2023 • Es wurden sekundäre Ziele für die AP-Ereignisrate bei Patienten mit einer Vorgeschichte mit Pankreatitis innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening hinzugefügt. • Es wurden sekundäre Ziele für Responder-Analysen bei einem Schwellenwert von ≤ 750 mg/dL bis ≤ 880 mg/dL hinzugefügt. • Die Reihenfolge der Multitplizitätstests wurde überarbeitet. • Die Definition des Per Protocol Sets wurde überarbeitet, um die Anforderung eines Baseline-TG-Wertes zu entfernen. • Klärung der Methodik für MI, Beseitigung von Unklarheiten bezüglich der Imputation von Patienten, die die Studie im Vergleich zur Behandlung abbrechen. • Risikodifferenzanalysen wurden in die Sicherheitsbewertung aufgenommen. • Ein Parameter für die Anzahl der Tage der Dosisunterbrechung wurde in die Expositionszusammenfassung aufgenommen. • Option für zusätzliche AESI-Analysen wurde aufgenommen, wo dies angebracht ist (d. h. kumulative Inzidenzdiagramme, Risikodifferenzen, um die Exposition adjustierte Inzidenzrate und die Ereignisrate nach Exposition). • Aktualisierte Analysen von grippeähnlichen Reaktionen zur Aufnahme von zwei Definitionen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Die Analysen für blutungsbedingte TEAE wurden erweitert, um zwischen blutungsbedingten TEAE, klinischen blutungsbedingten TEAE und klinischen Blutungsereignissen mit oder ohne gleichzeitige Antikoagulanzen-/Antithrombozyten-Medikation zu unterscheiden. - Die Kategorien für Anomalien in der klinischen Laborbewertung wurden aktualisiert.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> Die Patienten konnten an dieser Studie teilnehmen, wenn sie die folgenden Einschlusskriterien erfüllten: - Die Patienten mussten eine schriftliche Einverständniserklärung (unterschrieben und datiert) und alle nach lokalem Recht erforderlichen Genehmigungen abgegeben haben und in der Lage sein, alle Studienanforderungen zu erfüllen. - Patienten mussten zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung mindestens 18 Jahre alt sein. - Eine Diagnose von FCS (Typ-1-Hyperlipoproteinämie) durch Dokumentation einer bestätigten homozygoten, compound-heterozygoten oder doppelheterozygoten Mutation mit Funktionsverlust in Typ-1-verursachenden Genen (wie <i>LPL</i>, <i>GPIHBP1</i>, <i>APOA5</i>, <i>APOC2</i>, <i>GPD1</i> oder <i>LMF1</i>). - Nüchtern-TG-Werte ≥ 880 mg/dL (10 mmol/L) beim Screening. Wenn der Nüchtern-TG-Wert < 880 mg/dL betrug, wurden möglicherweise bis zu zwei zusätzliche Tests durchgeführt, wobei jeder einzelne Test zur Qualifizierung verwendet wurde. - Vorgeschichte einer bestätigten Pankreatitis (definiert als dokumentierte Diagnose einer AP oder Hospitalisierung oder einem Besuch in der Notaufnahme wegen starker Bauchschmerzen, die mit einer AP übereinstimmen und für die keine alternative Diagnose gestellt wurde) innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening. Patienten ohne bestätigte Pankreatitis in der Anamnese oder ohne dokumentierte Anamnese innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening waren ebenfalls teilnahmeberechtigt, ihre Aufnahme war jedoch auf 35 % begrenzt (d. h. ≤ 21 der 60 geplanten Patienten). - Bereitschaft, während der Studie eine Diät mit ≤ 20 g Fett pro Tag einzuhalten. - Bereitschaft, während der gesamten Studie alle PRO Fragebögen auszufüllen, wie im Studienprotokoll in Abschnitt 6.2.5 [33] beschrieben. - Erfüllen der folgenden Bedingungen: - Frauen dürfen nicht schwanger sein und nicht stillen. Sie müssen entweder: - chirurgisch steril sein (z. B. Tubenverschluss, Hysterektomie, bilaterale Salpingektomie, bilaterale Oophorektomie)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		ii. postmenopausal sein (definiert als 12 Monate spontane Amenorrhoe bei Frauen > 55 Jahre oder bei Frauen ≤ 55 Jahre, 12 Monate spontane Amenorrhoe ohne alternative medizinische Ursache und FSH im postmenopausalen Bereich für das beteiligte Labor). iii. abstinent sein (echte Abstinenz, d. h., wenn sie mit dem bevorzugten und üblichen Lebensstil der Patientin übereinstimmte. Periodische Abstinenz [z. B. Kalender, Ovulation, symptothermal, Post-Ovulations-Methoden], die Erklärung der Abstinenz für die Dauer der Studie und der Entzug waren keine akzeptablen Methoden der Empfängnisverhütung) oder iv. wenn sie sexuelle Beziehungen im gebärfähigen Alter haben, haben sie zugestimmt, ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis mindestens 17 Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments (Olezarsen oder Placebo) eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden. b. Männer müssen entweder: chirurgisch steril, abstinent, oder, wenn sie sexuelle Beziehungen zu einer Frau im gebärfähigen Alter hatten, verwendeten die Patienten vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis mindestens 17 Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments (Olezarsen oder Placebo) eine hochwirksame Verhütungsmethode 9. Atypische antipsychotische Medikamente (z. B. Olanzapin und Clozapin) waren erlaubt, wenn sie vor dem Screening mindestens drei Monate lang in einer stabilen Dosis eingenommen wurden und die Dosis entsprechend dem Behandlungsschema voraussichtlich bis zum Ende der Teilnahme an der Studie konstant blieb. 10. Die folgenden Begleitmedikamente waren erlaubt, wenn sie vor dem Screening mindestens vier Wochen lang in einer stabilen Dosis eingenommen wurden und die Dosis entsprechend dem Behandlungsschema bis zum Ende der Teilnahme an der Studie konstant blieb (die gelegentliche oder zeitweise Einnahme von rezeptfreien Medikamenten lag im Ermessen des Prüfarztes): a. Statine, Omega-3-Fettsäuren (verschreibungspflichtig und rezeptfrei), Fibrate oder andere lipidsenkende Medikamente. Patienten, die rezeptfreie Omega-3-Fettsäuren einnehmen, sollten sich bemühen, bis zum Ende der Studie bei derselben Marke zu bleiben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		b. Antidiabetika c. Antihypertonika d. Orale Antikoagulanzen (z. B. Warfarin, Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban) und regelmäßige klinische Beobachtung wurden durchgeführt. e. Tamoxifen, Östrogene oder Progestine <u>Ausschlusskriterien:</u> Patienten wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, wenn sie eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllten: 1. Klinisch bedeutsame Auffälligkeiten in der Anamnese (z. B. früheres akutes Koronarsyndrom innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening, größere chirurgische Eingriffe innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening) oder bei der körperlichen Untersuchung. 2. AP innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening. 3. Screening-Laborergebnisse wie folgt oder andere klinisch bedeutsame Abnormalitäten bei den Screening-Laborwerten, die den Patienten für die Aufnahme in die Studie ungeeignet gemacht hätten: a. Thrombozytenzahl $< 100.000/\text{mm}^3$ beim Screening oder bei der Qualifizierung. Wenn die Thrombozytenzahl $< 100.000/\text{mm}^3$ war, können bis zu zwei zusätzliche Tests durchgeführt worden sein, um sich sowohl beim Screening als auch bei der Qualifizierung zu qualifizieren. b. ALT oder AST $> 3,0 \times \text{ULN}$ c. Gesamtbilirubin $> \text{ULN}$, es sei denn, es liegt ein Gilbert-Syndrom vor d. $\text{eGFR} < 45 \text{ mL/min/1,73m}^2$ (gemäß der CKD-EPI-Formel für die Kreatinin-Clearance [95]). e. $\text{UPCR} \geq 500 \text{ mg/g}$ oder $\text{UACR} \geq 300 \text{ mg/g}$ 4. Unkontrollierte arterielle Hypertonie (Blutdruck $> 160/100 \text{ mm Hg}$). 5. Blutungsdiathese oder Koagulopathie in der Vorgeschichte oder klinisch signifikante Anomalien der Gerinnungsparameter beim Screening. 6. Aktive Infektion, die eine systemische antivirale oder antimikrobielle Therapie erfordert und nicht vor dem ersten Studientag abgeschlossen wurde, oder aktive Infektion mit COVID-19 mit oder ohne Therapie, die bis zum ersten Studientag nicht abgeklungen ist. 7. Aktive Infektion mit HIV, Hepatitis C oder Hepatitis B, die durch einen ersten serologischen Test diagnostiziert und durch einen RNA-Test bestätigt wurde, oder eine vorherige Behandlung gegen Hepatitis C. Patienten, die beim Screening serologisch positiv, aber durch RNA negativ getestet wurden, können in

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Absprache mit dem medizinischen Monitor des Sponsors zugelassen werden. 8. Bösartige Erkrankungen innerhalb von 5 Jahren, mit Ausnahme von Basal- oder Plattenepithelkarzinomen der Haut oder Carcinoma in situ des Gebärmutterhalses, die erfolgreich behandelt worden sind. Patienten mit anderen bösartigen Erkrankungen in der Vorgeschichte, die in kurativer Absicht behandelt wurden und bei denen innerhalb von 5 Jahren kein Rezidiv aufgetreten ist, können ebenfalls teilnahmeberechtigt sein, sofern der medizinische Monitor des Sponsors dies genehmigt. 9. Blutspende von 50 bis 499 mL innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening oder von > 499 mL innerhalb von 60 Tagen vor dem Screening. 10. Behandlung mit einem anderen Prüfärzneimittel (Nicht-Oligonukleotid), einem biologischen Wirkstoff oder einem Gerät innerhalb von einem Monat vor dem Screening oder 5 Halbwertszeiten des Prüfärzneimittels, je nachdem, welcher Zeitraum länger war. 11. Vorherige Behandlung mit einem Oligonukleotid (einschließlich siRNA) innerhalb von 4 Monaten vor dem Screening oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, welcher Zeitraum länger war. Dieser Ausschluss gilt nicht für Impfstoffe. 12. Einschränkungen bei der gleichzeitigen Einnahme von Medikamenten/Prozeduren: a. Systemische Kortikosteroide oder anabole Steroide innerhalb von 6 Wochen vor dem Screening und während der Studie, es sei denn, der medizinische Monitor des Sponsors hat dies genehmigt. b. Plasma-Apherese innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening oder während der Studie geplant. 13. Weigerung, die Studienverfahren, einschließlich der Nachbeobachtung, gemäß dem Protokoll einzuhalten, oder Weigerung, vollständig mit dem Prüfarzt zu kooperieren. 14. Andere Erkrankungen, die den Patienten nach Ansicht des Prüfärztes für die Aufnahme in die Studie ungeeignet gemacht hätten oder die Teilnahme an der Studie oder den Abschluss der Studie hätten beeinträchtigen können.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Insgesamt nahmen 29 Studienzentren mit mindestens einem Patienten pro Studienzentrum an der Studie teil, darunter 9 Studienzentren in den Vereinigten Staaten, 3 Studienzentren in Kanada, 16 Studienzentren in Europa und 1 Studienzentrum im Vereinigten Königreich.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur	Olezarsen wurde den Patienten vom Studienpersonal wie folgt verabreicht: • Kohorte A: Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten 50 mg Olezarsen (0,5 mL) oder die entsprechende Menge Placebo (0,5 mL) subkutan einmal alle 4 Wochen in den Wochen 1 bis 49.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Administration et cetera	Kohorte B: Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten 80 mg Olezarsen (0,8 mL) oder die entsprechende Menge Placebo (0,8 mL) subkutan einmal alle 4 Wochen für die Wochen 1 bis 49. Die Olezarsen-Fläschchen enthielten 100 mg/mL Olezarsen in Wasser für Injektionszwecke. Zusätzlich wurden Phosphatpuffer und Natriumchlorid hinzugefügt, um den pH-Wert der Lösung bzw. die Tonizität zu kontrollieren. Der Ziel-pH-Wert lag bei 7,4 und die Tonizität lag innerhalb eines physiologisch akzeptablen Bereichs. Placebo-Fläschchen enthielten 0,9 % Natriumchlorid in Wasser für Injektionszwecke. Riboflavin wurde hinzugefügt, sodass die Placebo-Fläschchen farblich mit den Olezarsen-Fläschchen übereinstimmten. Olezarsen und Placebo wurden in 2-ml-Glasfläschchen mit Stopfen aufbewahrt. Das Studienmedikament und die Anweisungen zu seiner Lagerung und Zubereitung wurden vom Sponsor oder einem Beauftragten bereitgestellt. Das Studienmedikament wurde sicher bei 2–8 °C und lichtgeschützt gelagert.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, gegebenenfalls alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (zum Beispiel Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und gegebenenfalls Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Der primäre Endpunkt war die mittlere prozentuale Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes gegenüber der Baseline zum primären Analysezeitpunkt (6 Monate) im Vergleich zu Placebo. Der primäre Analysezeitpunkt lag hierfür bei Monat 6 und wurde als Durchschnitt der Wochen 23, 25 und 27 definiert. Die primäre Endpunktfamilie umfasste die Analyse der mittleren prozentualen Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes gegenüber der Baseline zu Monat 6 zunächst für die Olezarsen 80 mg-Gruppe, und, falls der Vergleich mit Placebo statistisch signifikant für die Olezarsen 80 mg-Gruppe war, dann sollte die Analyse der mittleren prozentualen Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes gegenüber der Baseline zu Monat 6 für die Olezarsen 50 mg-Gruppe bestimmt werden. Zu den sekundären Endpunkten in der Rangfolge der Priorität für die Analyse gehörten die folgenden: - Vergleich der prozentualen Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes von der Baseline bis Monat 12 (definiert als der Durchschnitt der Wochen 51 und 53) zwischen der Olezarsen 80 mg-Gruppe und dem gepoolten Placebo (0,5 mL und 0,8 mL Placebo-Gruppe) im Full Analysis Set. - Vergleich der prozentualen Veränderung des Nüchtern-ApoC3-Werts von der Baseline bis zum primären Analysezeitpunkt zwischen der Olezarsen 80 mg-Gruppe und dem gepoolten Placebo im Full Analysis Set. - Vergleich der prozentualen Veränderung des Nüchtern-ApoC3-Werts von der Baseline bis Monat 12 zwischen der Olezarsen 80 mg-Gruppe und dem gepoolten Placebo im Full Analysis Set.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		4. Vergleich des Anteils der Patienten zwischen der Olezarsen 80 mg-Gruppe und dem gepoolten Placebo im Full Analysis Set, die eine ≥ 40 %-ige Senkung des Nüchtern-TG-Wertes von der Baseline bis zum primären Analysezeitpunkt erreichen. 5. Vergleich der prozentualen Veränderung des Nüchtern-ApoB-48-Werts von der Baseline bis zum primären Analysezeitpunkt zwischen der Olezarsen 80 mg-Gruppe und dem gepoolten Placebo im Full Analysis Set. 6. Vergleich der prozentualen Veränderung des Nüchtern-Non-HDL-C-Werts von der Baseline bis zum primären Analysezeitpunkt zwischen der Olezarsen 80 mg-Gruppe und dem gepoolten Placebo im Full Analysis Set. 7. Vergleich der prozentualen Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes von der Baseline bis Monat 12 zwischen der Olezarsen 50 mg-Gruppe und dem gepoolten Placebo im Full Analysis Set. 8. Vergleich der prozentualen Veränderung des Nüchtern-ApoC3-Werts von der Baseline bis zum primären Analysezeitpunkt zwischen der Olezarsen 50 mg-Gruppe und dem gepoolten Placebo im Full Analysis Set. 9. Vergleich der prozentualen Veränderung des Nüchtern-ApoC3-Werts von der Baseline bis Monat 12 zwischen der Olezarsen 50 mg-Gruppe und dem gepoolten Placebo im Full Analysis Set. 10. Vergleich des Anteils der Patienten zwischen der Olezarsen 50 mg-Gruppe und dem gepoolten Placebo im Full Analysis Set, die eine ≥ 40 %-ige Senkung des Nüchtern-TG-Wertes von der Baseline bis zum primären Analysezeitpunkt erreichen. 11. Vergleich der prozentualen Veränderung des Nüchtern-ApoB-48-Werts von der Baseline bis zum primären Analysezeitpunkt zwischen der Olezarsen 50 mg-Gruppe und dem gepoolten Placebo im Full Analysis Set. 12. Vergleich der prozentualen Veränderung des Nüchtern-Non-HDL-C-Werts von der Baseline bis zum primären Analysezeitpunkt zwischen der Olezarsen 50 mg-Gruppe und dem gepoolten Placebo im Full Analysis Set. 13. Vergleich der bestätigten Ereignisrate für AP-Episoden von Woche 1 bis Woche 53 zwischen der gepoolten Olezarsen-Gruppe und dem gepoolten Placebo in der Subgruppe des Full Analysis Sets mit einer bestätigten Vorgeschichte mit Pankreatitis innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening. 14. Vergleich der bestätigten Ereignisrate für AP-Episoden von Woche 1 bis Woche 53 zwischen der gepoolten Olezarsen-Gruppe und dem gepoolten Placebo im Full Analysis Set.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		15. Vergleich der bestätigten Ereignisrate für AP-Episoden von Woche 13 bis Woche 53 zwischen der gepoolten Olezarsen-Gruppe und dem gepoolten Placebo in der Subgruppe des Full Analysis Sets mit einer bestätigten Vorgeschichte mit Pankreatitis innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening. 16. Vergleich der bestätigten Ereignisrate für AP-Episoden von Woche 13 bis Woche 53 zwischen der gepoolten Olezarsen-Gruppe und dem gepoolten Placebo im Full Analysis Set. 17. Vergleich des Anteils der Patienten zwischen der Olezarsen 80 mg-Gruppe und dem gepoolten Placebo im Full Analysis Set, die eine ≥ 70 %-ige Senkung des Nüchtern-TG-Wertes von der Baseline bis zum primären Analysezeitpunkt erreichen. 18. Vergleich der prozentualen Veränderung des Nüchtern-Non-HDL-C-Werts von der Baseline bis Monat 12 zwischen der Olezarsen 80 mg-Gruppe und dem gepoolten Placebo im Full Analysis Set. 19. Vergleich der prozentualen Veränderung des Nüchtern-ApoB-48-Werts von der Baseline bis Monat 12 zwischen der Olezarsen 80 mg-Gruppe und dem gepoolten Placebo im Full Analysis Set. 20. Vergleich des Anteils der Patienten zwischen der Olezarsen 80 mg-Gruppe und dem gepoolten Placebo im Full Analysis Set, die zum primären Analysezeitpunkt einen Nüchtern-TG-Wert ≤ 880 mg/dL erreichen. 21. Vergleich des Anteils der Patienten zwischen der Olezarsen 50 mg-Gruppe und dem gepoolten Placebo im Full Analysis Set, die eine Senkung des Nüchtern-TG-Wertes um ≥ 70 % von der Baseline bis zum primären Analysezeitpunkt erreichen. 22. Vergleich der prozentualen Veränderung des Nüchtern-Non-HDL-C-Werts von der Baseline bis Monat 12 zwischen der Olezarsen 50 mg-Gruppe und dem gepoolten Placebo im Full Analysis Set. 23. Vergleich der prozentualen Veränderung des Nüchtern-ApoB-48-Werts von der Baseline bis Monat 12 zwischen der Olezarsen 50 mg-Gruppe und dem gepoolten Placebo im Full Analysis Set. 24. Vergleich des Anteils der Patienten zwischen der Olezarsen 50 mg-Gruppe und dem gepoolten Placebo im Full Analysis Set, die zum primären Analysezeitpunkt einen Nüchtern-TG-Wert ≤ 880 mg/dL erreichen. 25. Vergleich der Ereignisrate für bestätigte AP-Episoden von Woche 1 bis Woche 53 zwischen der gepoolten Olezarsen-Gruppe und dem gepoolten Placebo in der Subgruppe des Full Analysis Sets mit ≥ 2 bestätigten Pankreatitis Episoden in den letzten 5 Jahren vor der Aufnahme in die Studie.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		26. Vergleich der Ereignisrate für bestätigte AP-Episoden von Woche 13 bis Woche 53 zwischen der gepoolten Olezarsen-Gruppe und dem gepoolten Placebo in der Subgruppe des Full Analysis Sets mit ≥ 2 bestätigter AP-Episoden in den 5 Jahren vor der Aufnahme in die Studie. 27. Vergleich des Anteils der Patienten zwischen der Olezarsen 80 mg-Gruppe und dem gepoolten Placebo im Full Analysis Set, die zum primären Analysezeitpunkt einen Nüchtern-TG-Wert von ≤ 500 mg/dL erreichen. 28. Vergleich des Anteils der Patienten zwischen der Olezarsen 50 mg-Gruppe und dem gepoolten Placebo im Full Analysis Set, die zum primären Analysezeitpunkt einen Nüchtern-TG-Wert von ≤ 500 mg/dL erreichen. Die zusätzlichen/exploratorischen Endpunkte für diese Studie waren wie folgt: - Die prozentuale Veränderung der Nüchtern-TG-Werte, ApoC3- und ApoB-48-Werte und Non-HDL-C-Werte in Monat 3. - Die folgenden Raten des Ansprechens auf die Behandlung zwischen den Olezarsen-Gruppen (Olezarsen 80 mg-Gruppe und Olezarsen 50 mg-Gruppe) und dem gepoolten Placebo sollten ermittelt werden: - Der Anteil der Patienten, die eine Senkung des Nüchtern-TG-Wertes um ≥ 40 % gegenüber der Baseline in den Monaten 3 und 12 erreichen. - Der Anteil der Patienten, die eine Senkung des Nüchtern-TG-Wertes um ≥ 70 % gegenüber der Baseline in den Monaten 3 und 12 erreichen. - Der Anteil der Patienten in der Subgruppe des Full Analysis Sets, die in den Monaten 3 und 12 einen Nüchtern-TG-Wert ≤ 880 mg/dL gegenüber einem Baseline Nüchtern-TG-Wert > 880 mg/dL erreichen. - Der Anteil der Patienten in der Subgruppe des Full Analysis Sets, die in den Monaten 3 und 12 einen Nüchtern-TG-Wert ≤ 500 mg/dL gegenüber einem Baseline Nüchtern-TG-Wert > 500 mg/dL erreichen. Um die Wirkung von Olezarsen im Vergleich zu Placebo in Bezug auf PROs und die Inanspruchnahme des Gesundheitswesens zu bewerten, wurden die folgenden Endpunkte untersucht: - Von Patienten berichtete Bauchschmerzen, FCS-bezogene Symptome (körperliche Müdigkeit, Denkschwierigkeiten und Durchfall), Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Schmerzinterferenz und kognitive Funktionen. - Die Häufigkeit von Besuchen in der Notaufnahme und Hospitalisierungen aller Ursachen, sowie die Gesamtzahl der stationären Tage.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Pharmakokinetik und Immunogenität wurden durch Messung der Olezarsen-Konzentrationen und der ADAs bewertet. Die Sicherheit wurde anhand der Meldung von UE und der entsprechenden Begleitmedikation (falls zutreffend) sowie anhand von klinischen Laboruntersuchungen, Vitalzeichenmessungen, EKGs, körperlichen Untersuchungen und unabhängig bestätigten MACE-Ereignisraten für Olezarsen im Vergleich zu Placebo bewertet.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurden folgende Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn durchgeführt: Amendment 1 (7. August 2020) • Hinzufügung einer Kohorte mit einer Dosierung von 50 mg alle 4 Wochen, mit einer angestrebten Teilnehmerzahl von 30 Patienten pro Kohorte. Jede Kohorte wurde im Verhältnis 2:1 randomisiert, um alle 4 Wochen Olezarsen oder ein entsprechendes Placebo zu erhalten (d. h. nach Zusammenfassung des Placebos für die Analyse sollte die Verteilung der Patienten ungefähr 1:1:1 zwischen Placebo, Olezarsen 50 mg alle 4 Wochen und Olezarsen 80 mg alle 4 Wochen betragen). • Aktualisierung des Studiendesigns und des Behandlungsschemas, um 2 Studienkohorten einzubeziehen (Kohorten A und B). • Aktualisierung der sekundären Ziele, um die Analysezeitpunkte für jedes Ziel festzulegen. • Hinzufügung sekundärer Endpunkte für die prozentuale Veränderung des Nüchtern-TG gegenüber der Baseline nach 12 Monaten und für den Anteil der Patienten, die eine ≥ 70 %ige Verringerung des Nüchtern-TG gegenüber der Baseline erreichen. • Aktualisierung zusätzlicher/explorativer Ziele, um Ernährung, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Notaufnahmen einzubeziehen. • Aktualisierung der Sicherheitsendpunkte, um die Ereignisraten von MACE einzubeziehen und Vitalparameter, Gewicht und körperliche Untersuchungen zu entfernen. • Klarstellung des Einschlusskriteriums 5 durch Definition der Vorgeschichte einer Pankreatitis innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening. • Aktualisierung des Einschlusskriteriums 7, um einen Ernährungsfragebogen einzubeziehen und anzugeben, wann die Studienfragebögen ausgefüllt werden sollten. • Aktualisierung der Anforderungen an die Empfängnisverhütung in Einschlusskriterium 8 und Abschnitt 9.3.1. • Aktualisierung der Laborparameterergebnisse für das Screening in Ausschlusskriterium 3, um die Werte für die Thrombozytenzahl und die glomeruläre Filtrationsrate anzugeben, bei denen ein Patient nicht teilnahmeberechtigt ist. Ein Laborparameter für das Albumin/Kreatinin-Verhältnis im Urin wurde hinzugefügt und für Patienten mit Diabetes mellitus

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		näher definiert. Das Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin wurde ebenfalls für Patienten mit Diabetes mellitus definiert. • Aktualisierung des Ausschlusskriteriums 4, um zu präzisieren, dass sich unkontrollierte Hypertonie auf unkontrollierte arterielle Hypertonie bezieht. • Klarstellung der Sicherheitsüberwachungsregeln durch Definition des Ausgangswerts als Durchschnitt der Bewertung vor der Dosierung am Tag 1 und der letzten Messung vor Tag 1. • Aktualisierung der Sicherheitsüberwachungs- und Abbruchregeln für Leberchemietests, Nierenfunktion, Thrombozytenzahl und Blutungsereignisse. • Es wurde festgelegt, dass SAEs elektronisch erfasst und gemeldet werden müssen. • Das Studienprotokoll wurde um einen Abschnitt zum Adjudikationskomitee ergänzt, in dem festgelegt ist, dass AEs und SAEs, die mit MACE und akuter Pankreatitis übereinstimmen, von einem verblindeten, unabhängigen Komitee beurteilt werden. • Aktualisierung des Verfahrensplans (Anhang A): • Cys C wurde aus den Serumkreatinin-Untersuchungen entfernt. • Als Gerinnungstests wurden aPTT, PT und INR angegeben. • Notaufnahmen wurden zu den Krankenhausaufenthalten und stationären Tagen hinzugefügt. • „Ernährung“ wurde als täglicher Eintrag zu „FCS-SIS-Symptome“ hinzugefügt. • Anhang E wurde hinzugefügt, um die PRO-Bewertungen zu beschreiben. Amendment 2 (30. Oktober 2020) • Aktualisierte Dosierung für Kohorte A, um bis zum Monat 12 mit 50 mg alle 4 Wochen oder Placebo fortzufahren, anstatt die Dosis im Monat 6 auf 80 mg alle 4 Wochen zu erhöhen. • PROMIS Short Form v2.0 Cognitive Function 4a als optionale Bewertung hinzugefügt. • Aktualisierung des Ausschlusskriteriums 3, um bis zu 2 Wiederholungsuntersuchungen beim Screening und bei der Qualifizierung für Patienten mit einer Thrombozytenzahl $< 100.000/\text{mm}^3$ zu ermöglichen. • Ausschlusskriterium in Bezug auf eine Vorgeschichte von Oligonukleotid-assoziierten Thrombozytenzahlen $< 75.000/\text{mm}^3$ (Ausschlusskriterium 6 im ursprünglichen Studienprotokoll) entfernt. • Einschlusskriterium 7 durch Querverweis auf den Abschnitt über PROs vereinfacht. • Formulierung für Laborwarnungen hinzugefügt, um die Kriterien für die Sicherheitsüberwachung zu präzisieren.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Bestätigungsfenster und Kriterien für die Wiederaufnahme der Behandlung bei Patienten mit niedriger Thrombozytenzahl präzisiert. • Aktualisierung der Abbruchregeln für Leberchemie-Untersuchungen, um darauf hinzuweisen, dass die ALT- und AST-Werte $\leq 3 \times \text{ULN}$ betragen müssen, bevor die Behandlung bei Patienten, die die Leber-Abbruchregeln erfüllen, wieder aufgenommen werden kann. • Ein FCS-Fragebogen zu Symptomen der letzten zwei Wochen wurde beim Screening hinzugefügt, um Symptomdaten vor der Randomisierung in die Studie zu erhalten. Amendment 3 (22. Dezember 2020) • Klarstellung, dass Ausschlusskriterium 11 nicht für Impfstoffe (sowohl mRNA- als auch virale Vektorimpfstoffe) gilt. • Hinzufügung von Abschnitten zu zusätzlichen Risiken während der COVID-19-Pandemie und Ausnahmeregelungen im Falle einer Notlage im Bereich der öffentlichen Gesundheit. • Abschnitt über die Überwachung von LDL-C-Erhöhungen hinzugefügt. • RDW und MPV zu den hämatologischen Laboranalysen hinzugefügt. Amendment 4 (12. März 2021) • Aktualisierung des Ausschlusskriteriums 3e (und der entsprechenden Kriterien zur Überwachung der Nierenfunktion) auf einen UPCR-Wert von $\geq 0,5 \text{ mg/mg}$ oder einen UACR-Wert von $\geq 300 \text{ mg/g}$. • Aufnahme einer bis zum Studientag 1 nicht abgeklungenen COVID-19-Infektion in das Ausschlusskriterium 6. • Aktualisierung der Sicherheitsüberwachung der Nierenfunktion, einschließlich UACR ($> 300 \text{ mg/g}$ oder $> 50 \%$ des Ausgangswerts, je nachdem, welcher Wert größer war) und UPCR-Werten ($> 0,500 \text{ mg/mg}$ oder $> 50 \%$ des Ausgangswerts, je nachdem, welcher Wert größer war). • Aktualisierung der LDL-C-Schwellenwerte in den Überwachungskriterien (und Hinzufügung einer Bedingung zum Kriterium $> 100 \text{ mg/dL}$, um entweder T2DM oder CAD mit einem LDL-C-Ausgangswert $> 100 \text{ mg/dL}$ einzubeziehen). • Hinzufügung von ADA- und PK-Probenentnahmen am Tag 15, ADA-Probenentnahmen am Tag 4 und 8 der Nachuntersuchung und PK-Probenentnahme am Tag 169 $\pm 2 \text{ Stunden} \pm 15 \text{ Minuten}$ nach der Dosis. Amendment 5 (16. April 2021) • Aktualisierung des Ausschlusskriteriums 11, um eine viermonatige Washout-Phase für die Behandlung mit einer Einzeldosis eines Oligonukleotids plus einer „Auffrischungs-dosis“ (d. h. einer zweiten Dosis) zu ermöglichen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		und um klarzustellen, dass dieser Ausschluss nicht für Impfstoffe gilt. - Die Bedingungen, unter denen lokale Wiederholungstests für hämatologische Proben durchgeführt werden dürfen, wurden präzisiert. - Es wurde präzisiert, dass die Injektionsstelle für das Studienmedikament nicht mit der Injektionsstelle für den COVID-19-Impfstoff identisch sein sollte. - Es wurde präzisiert, dass die PK-Probe am Tag 15 zu einem beliebigen Zeitpunkt und nicht vor der Verabreichung entnommen wurde. Amendment 6 (25. Oktober 2021) - Aufnahme von Notaufnahmen in die Definition der Vorgeschichte von Pankreatitis für Einschlusskriterium 5. - Erhöhung der Obergrenze für die Aufnahme von Patienten ohne dokumentierte Pankreatitis in der Anamnese. - Entfernung von GLP-Agonisten aus den Ausschlusskriterien 10b und 12b. - Änderung der Washout-Phase für Oligonukleotide in Ausschlusskriterium 11 auf 4 Monate vor dem Screening oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist. - Es wurde klargestellt, dass Daten zu Rasse und ethnischer Zugehörigkeit in die beim Screening erhobenen demografischen Informationen aufgenommen werden müssen. - Es wurde klargestellt, dass der Erfassungszeitraum für die Anamnese der Pankreatitis innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening liegt, - wobei die Informationen zu Ereignissen innerhalb von 5 Jahren vor dem Screening unabhängig bewertet werden. - Die Behandlung redigierter Dokumente während der Sperrung der Datenbank wurde klargestellt. - Die Meilensteinbesuche wurden in den Anhängen klargestellt. Amendment 7 (26 Oktober 2022) - Hinzufügung sekundärer Endpunkte für die Rate der bestätigten Pankreatitis-Fälle in den Wochen 13 bis 53. - Klarstellung der Verblindung der Lipid-Daten im Studiendesign. - Hinzufügung der Zulassung von COVID-19-Antivirenbehandlungen unter EUA außerhalb der Studie. - Hinzufügung der vollständigen Abstinenz für Männer als akzeptable Verhütungsmethode in den Abschnitten zu den Einschlusskriterien und zur Schwangerschaftsprävention. - Anpassung des erforderlichen Verhütungszeitraums von 30 Wochen auf 17 Wochen nach der letzten Dosis auf der Grundlage aktualisierter PK-Modellierungsdaten und Daten aus Studien zur Fruchtbarkeit/frühen Embryonalentwicklung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Hinzufügung zusätzlicher Leitlinien zu hochwirksamen Verhütungsmethoden. • Die Überwachung der Thrombozytenzahl wurde von wöchentlich auf alle zwei Wochen bei einer Thrombozytenzahl von $\geq 100.000/\text{mm}^3$ bis $< 140.000/\text{mm}^3$ geändert. • Es wurde ein Hinweis hinzugefügt, dass Patienten, bei denen anhaltende oder zunehmende konstitutionelle Symptome auftreten, auf ADA getestet werden sollten. • Es wurde ein Hinweis hinzugefügt, um die Sicherheitsüberwachung bei Überempfindlichkeitsreaktionen (Symptome, Verfahren) zu präzisieren. • Es wurde klargestellt, dass spontane Abtreibungen/Fehlgeburten als SUE gelten. • Es wurden zwei neue sekundäre Endpunkte für die Rate der bestätigten akuten Pankreatitis-Ereignisse hinzugefügt, die von Woche 13 bis 53 gemessen werden sollen, sowie ≥ 2 bestätigte akute Pankreatitis-Ereignisse in den 5 Jahren vor der Aufnahme in die Studie. • Es wurde ein Hinweis hinzugefügt, dass während der Menstruation keine Urinproben entnommen werden sollten. Amendment 8 (19. Juni 2023) • Es wurden sekundäre Endpunkte hinzugefügt, die die prozentuale Veränderung der ApoC3- und Non-HDL-C-Werte messen, und die Reihenfolge der Studienziele wurde aktualisiert. • Klärung der Symptome von Überempfindlichkeitsreaktionen und der für die Überwachung geeigneten Laboruntersuchungen. • Aktualisierung der AESI-Definitionen, um die Vorbehandlung zur Vermeidung einer Überempfindlichkeitsreaktion einzubeziehen. • Streichung der Anforderung, dass mindestens eine TG-Untersuchung nach der Baseline aus der Definition des FAS erfolgen muss. Aktualisierung der Testsequenz für sekundäre Endpunkte. • Klarstellung, dass die Sensitivitätsanalyse im Per Protokoll Set für die Primäranalyse durchgeführt wird und die sekundären Endpunkte nur im vollständigen Analysesatz bewertet werden. Amendment 9 (2. August 2023) • Es wurden sekundäre Endpunkte hinzugefügt, die sich auf die bestätigte Ereignisrate für AP-Episoden während des Behandlungszeitraums (Woche 1 bis 53) und von Woche 13 bis 53 in einer Subgruppe des Full Analysis Sets mit einer Vorgeschichte von Pankreatitis in den 10 Jahren vor dem Screening beziehen. • Überarbeitete sekundäre Endpunkte mit einem Cutoff-Nüchtern-TG-Werte $\leq 750 \text{ mg/dL}$ auf einen Cutoff von $\leq 880 \text{ mg/dL}$ (gemäß den Einschlusskriterien beim Screening).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf den Erfahrungen aus früheren klinischen Studien mit Patienten, die an FCS leiden, wurde die erwartete SD der prozentualen Veränderung der TG-Werte gegenüber der Baseline auf etwa 46 % geschätzt. Mit 14 Patienten in jeder Olezarsen-Gruppe und 14 Patienten im gepoolten Placebo hätte man eine Aussagekraft von 90 %, um einen Unterschied von 60 % zwischen jeder Olezarsen-Gruppe und dem gepoolten Placebo bei einem α-Niveau von 0,05 (zweiseitig) festzustellen, unter der Annahme einer 60 %-igen Senkung der TG-Werte bei den mit Olezarsen behandelten Patienten und keiner Veränderung bei den mit Placebo behandelten Patienten. Etwa 60 Patienten sollten in diese Studie aufgenommen werden, um mögliche Abbrüche zu berücksichtigen und die allgemeine Sicherheitsbewertung zu erleichtern. Die in Frage kommenden Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1 der Kohorte A oder der Kohorte B zugeteilt werden, wobei jede Kohorte im Verhältnis 2:1 (Olezarsen zu Placebo) zufällig zugeteilt und nach den folgenden Kriterien stratifiziert wurde: • Bestätigte Vorgeschichte mit Pankreatitis (definiert als eine aufgezeichnete Diagnose einer AP oder einer Hospitalisierung wegen starker Bauchschmerzen, die auf eine AP hindeuten und bei denen keine andere Diagnose gestellt wurde) innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening versus keine Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening. • Frühere Behandlung mit Volanesorsen (Ja vs. Nein).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für die Studie wurden keine Zwischenanalysen geplant oder durchgeführt. Für die Festlegung der Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch wurde die Baseline als Durchschnitt der Messung am Tag 1 vor der Dosierung und der letzten Messung vor Tag 1 definiert. Regeln für einen vorzeitigen Abbruch der Studienmedikation <u>Abbruchregeln bei erhöhten Leberwerten:</u> Wenn bestätigte Laborergebnisse eines der folgenden Kriterien erfüllen und das Ereignis nicht anderweitig erklärt werden kann, wird die Behandlung eines Patienten mit Olezarsen dauerhaft abgebrochen. Werte, die aufgrund fehlender Wiederholungsuntersuchungen oder fehlender Laborwerte nicht bestätigt wurden, galten als bestätigt: • ALT oder AST $> 8 \times$ ULN, was bestätigt wurde • ALT oder AST $> 5 \times$ ULN, was bestätigt wurde und für ≥ 2 Wochen anhielt • ALT oder AST $> 3 \times$ ULN (oder der größere Wert von $2 \times$ Baseline oder $3 \times$ ULN, wenn die Baseline $> \text{ULN}$ war), was bestätigt wurde und Gesamtbilirubin $> 2 \times$ ULN oder INR $> 1,5$ • ALT oder AST $> 3 \times$ ULN (oder der größere Wert von $2 \times$ Baseline oder $3 \times$ ULN, wenn die Baseline $> \text{ULN}$ war), was bestätigt wurde, und das neue Auftreten (d. h. der Anstieg fiel mit den Veränderungen der Leberenzyme zusammen) von Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Schmerzen oder Druckempfindlichkeit im rechten oberen Quadranten, Fieber, Hautausschlag und/oder begleitender Eosinophilie (> ULN). Der Prüfarzt konnte sich unter Berücksichtigung aller verfügbaren und relevanten Daten aufgrund geringerer Veränderungen dieser Parameter für eine dauerhafte Beendigung der Behandlung mit Olezarsen entscheiden. <u>Abbruchregeln für die Ergebnisse der Nierenfunktionstests:</u> Jede Entscheidung des Prüfarztes, die Behandlung mit Olezarsen abubrechen, wurde unter Berücksichtigung aller verfügbaren und relevanten Daten getroffen. Darüber hinaus konnte die Entscheidung, Olezarsen abzusetzen, auch auf geringeren Veränderungen dieser Parameter beruhen, die isoliert oder in Verbindung mit anderen Nierenfunktionsstörungen beobachtet wurden. Bei Patienten ohne identifizierte alternative Ätiologie musste das Studienmedikament im Falle eines der unten aufgeführten bestätigten Nierenfunktionsparameter dauerhaft abgesetzt werden. Werte, die aufgrund fehlender Wiederholungsuntersuchungen oder fehlender Laborwerte nicht bestätigt werden konnten, galten als bestätigt: • eGFR (nach CKD-EPI-Formel) Abnahme von der Baseline > 50 %. • UACR > 1800 mg/g (203,4 mg/mmol) • UPCR > 3000 mg/g (339 mg/mmol) Der Prüfarzt sollte bei jeder besorgniserregenden Veränderung der Nierenfunktion einen Nephrologen vor Ort konsultieren. Wenn eine Nierenbiopsie durchgeführt wurde, sollte eine Probe für die Untersuchung durch einen unabhängigen Nierenpathologen zur Verfügung gestellt werden, der vom Sponsor mit der Überprüfung solcher Proben beauftragt wurde. <u>Abbruchregeln für die Thrombozytenzahl-Ergebnisse:</u> Die im Falle einer niedrigen Thrombozytenzahl zu ergreifenden Maßnahmen sind im Folgenden zusammengefasst: • Bei normalen Werten ($\geq 140.000/\text{mm}^3$) mussten keine Maßnahmen ergriffen werden. Der Patient wurde alle 14 Tage (± 2 Tage) im ersten Jahr des Behandlungszeitraums und in den Jahren 2 und 3 sowie im Zeitraum nach der Behandlung beobachtet. • Die folgenden Werte sollten idealerweise innerhalb von 3 Tagen, spätestens jedoch innerhalb von 7 Tagen bestätigt werden: • ≥ 100.000 bis $< 140.000/\text{mm}^3$: keine Maßnahmen erforderlich, allerdings genauere Beobachtung durch wöchentliches Monitoring. • ≥ 75.000 bis $< 100.000/\text{mm}^3$: Behandlung wurde unterbrochen. Wenn ≥ 2 aufeinanderfolgende Thrombozyten-Werte wieder $\geq 100.000/\text{mm}^3$ waren, wurde die Behandlung nach Entscheidung des Prüfarztes

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		wieder aufgenommen; genauere Beobachtung durch wöchentliches Monitoring wurde empfohlen. • ≥ 50.000 bis $< 75.000/\text{mm}^3$: Behandlung wurde unterbrochen. Wenn ≥ 2 aufeinanderfolgende Thrombozyten-Werte wieder $\geq 100.000/\text{mm}^3$ lag, wurde die Behandlung nach Entscheidung des Prüfarztes wieder aufgenommen; Genauere Beobachtung: Monitoring alle 2-3 Tage, bis 2 aufeinanderfolgende Werte eine Verbesserung aufwiesen. Antikoagulanzen/Antithrombozytenaggregationsmittel, NSAIDs sollten, wenn möglich abgesetzt werden. • ≥ 25.000 bis $< 50.000/\text{mm}^3$: Dauerhaftes Absetzen von Olezarsen; Genauere Beobachtung: Tägliches Monitoring bis 2 aufeinanderfolgende Werte eine Verbesserung aufwiesen, dann wurde alle 2-3 Tage beobachtet, bis sich die Thrombozytenzahl stabilisierten; Antikoagulanzen/Antithrombozytenaggregate, NSAIDs sollten, wenn möglich abgesetzt werden, solange die Thrombozytenzahl $< 50.000/\text{mm}^3$ lag. • $< 25.000/\text{mm}^3$: Dauerhaftes Absetzen von Olezarsen; Genauere Beobachtung: Tägliches Monitoring bis 2 aufeinanderfolgende Werte eine Verbesserung aufwiesen, dann alle 2-3 Tage überwachen, bis sich die Thrombozytenzahl stabilisiert hat; Steroide und/oder IVIG wurden empfohlen; Überweisung an einen Hämatologen sollte erwogen werden; Antikoagulanzen/Antithrombozytenaggregate; NSAIDs sollten, wenn möglich, abgesetzt werden, solange die Thrombozytenzahl $< 50.000/\text{mm}^3$ lag. Es galten folgende Zusatzregelungen: 1. Sobald ein Patient mit dem wöchentlichen oder zweiwöchentlichen Monitoring begann, sollte diese Monitoring-Frequenz so lange fortgesetzt werden, bis die Thrombozytenzahl wieder auf $\geq 140.000/\text{mm}^3$ für 2 aufeinanderfolgende Werte anstieg. 2. Die Eignung des Patienten für eine reduzierte, unterbrochene und/oder fortgesetzte Verabreichung wurde vom Prüfarzt bestimmt und basierte auf Faktoren wie der ursprünglichen Rate des Rückgangs der Thrombozytenzahl des Patienten, ob der Patient Blutungen hatte und der Geschwindigkeit des Anstiegs der Thrombozytenzahl nach Unterbrechung der Behandlung. 3. Die Normalisierung der Thrombozytenzahl konnte durch die Gabe von hochdosierten Glukokortikoiden beschleunigt werden. Die in den Leitlinien der ASH für Immuntrombozytopenie [96] empfohlene Behandlung umfasste die Initialtherapie mit entweder Dexamethason 40 mg pro Tag für 4 Tage oder Prednison 0,5 bis 2,0 mg/kg pro Tag. Prednisolon oder Prednison konnte bis zu 2 bis 4 Wochen lang verabreicht werden; alternativ

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		konnten IVIG in einer Dosierung von 0,4 g/kg pro Tag für 5 Tage oder Infusionen von 1g/kg pro Tag für 1-2 Tage verabreicht werden [97, 98]. <u>Abbruchregeln für Blutungsereignisse</u> Im Falle von MB [51] oder CRNMB [99], wie vom Prüfarzt beurteilt, muss die Verabreichung von Olezarsen dauerhaft eingestellt werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die in Frage kommenden Patienten wurden mithilfe eines IRT-Systems nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1 der Kohorte A oder der Kohorte B zugeteilt, und jede Kohorte erhielt im Verhältnis 2:1 Olezarsen oder Placebo.
8b	Einzelheiten (zum Beispiel Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden nach Abschluss aller Screening-Untersuchungen und nachdem der Prüfarzt überprüft hatte, dass sie gemäß den Einschlusskriterien in die Studie aufgenommen werden konnten, nach dem Zufallsprinzip zugewiesen. Kein Patient konnte vor der Randomisierung und der Zuweisung einer eindeutigen Patientenidentifikationsnummer mit der Behandlung beginnen. Die Patienten wurden nach den folgenden Kriterien stratifiziert: • Bestätigte Vorgeschichte mit Pankreatitis (definiert als eine dokumentierte Diagnose einer AP oder eine Hospitalisierung oder ein Besuch der Notaufnahme aufgrund von starken Bauchschmerzen, die mit einer AP übereinstimmen und für die keine alternative Diagnose gestellt wurde) innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening versus keine bestätigte Vorgeschichte mit Pankreatitis, oder keine Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening. • Vorherige Behandlung mit Volanesorsen (Ja vs. Nein)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (zum Beispiel nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Jeder Patient erhielt mit der Randomisierung eine eindeutige, individuelle Patientenidentifikationsnummer und konnte anschließend mit der Behandlung beginnen.

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?	Die Randomisierung erfolgte über ein IRT-System. Die Patienten wurden nach Abschluss aller Screening-Untersuchungen und nachdem der Prüfarzt überprüft hatte, dass sie gemäß den Einschlusskriterien für die Studie geeignet waren, in die Studie aufgenommen und anschließend mittels des IRT-Systems randomisiert. Die Randomisierungslisten wurden von einem unabhängigen externen Anbieter erstellt.
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 bei der Balance Studie um eine Doppelblindstudie : Der Sponsor, der Prüfarzt und die Patienten waren während der gesamten Studie für die Ergebnisse der Laboruntersuchungen der Lipide und Apolipoproteine über den Behandlungszeitraum (TG, ApoC3, Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C, ApoB, ApoB-48, Chylomikronen-TG, VLDL, Non-HDL-C und ApoA-1) verblindet, bis alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten und die Datenbank gesperrt wurde. <u>Kriterien für die Entblindung:</u> - Ab Woche 27 wurden die LDL-C-Werte für Patienten, bei denen bei zwei aufeinanderfolgenden Besuchen ein LDL-C-Wert von > 130 mg/dL (> 100 mg/dL bei Patienten mit Typ 2 Diabetes Mellitus oder einer koronaren Erkrankung mit einem LDL-C-Wert von > 100 mg/dL zu Studienbeginn) festgestellt wurde, für den Rest der Studie entblindet. - Vertreter des Sponsors hätten nach Abschluss der Behandlungsdauer durch den letzten Patienten (Woche 53/vorzeitiger Studienabbruch) und nach dem Sperren der Datenbank entblindet werden können. - Nach der Entblindung durften die betreffenden Vertreter des Sponsors nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt sein. - Wenn bei einem Patienten ein SUE auftrat und/oder wenn die Kenntnis der Behandlungszuweisung die klinische Behandlung des Patienten hätte beeinflussen können, konnte der Prüfarzt die Behandlungszuweisung für diesen Patienten mithilfe des IRT aufdecken. Während der Studie waren keine solchen Entblindungen erforderlich. - Der Sponsor oder sein Beauftragter war innerhalb von 24 Stunden über die Entblindung eines Patienten zu informieren. Ein entblindetes Randomisierungsschema war sicher beim vom Sponsor benannten Anbieter aufzubewahren. Es war jeder angemessene Versuch zu unternehmen, die Verfahren und Beobachtungen des vorzeitigen Studienabbruchs vor der Entblindung abzuschließen, da die Kenntnis des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsarms die Beurteilung der Patienten hätte beeinflussen können.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Sowohl die Olezarsen Intervention als auch die Placebo Intervention wurden von Woche 1 bis 49 alle 4 Wochen subkutan injiziert. Die Olezarsen-Fläschchen enthielten 100 mg/mL Olezarsen in Wasser für Injektionszwecke. Zusätzlich wurden Phosphatpuffer und Natriumchlorid hinzugefügt, um den pH-Wert der Lösung bzw. die Tonizität zu kontrollieren. Der Ziel-pH-Wert lag bei 7,4 und die Tonizität lag innerhalb eines physiologisch akzeptablen Bereichs. Placebo-Fläschchen enthielten 0,9 % Natriumchlorid in Wasser für Injektionszwecke. Riboflavin wurde hinzugefügt, damit die Placebo-Fläschchen farblich mit den Olezarsen-Fläschchen übereinstimmten. Olezarsen und Placebo waren in 2-mL-Glasfläschchen mit Stopfen enthalten. Das Studienmedikament und die Anweisungen zu seiner Lagerung und Zubereitung wurden vom Sponsor oder einem Beauftragten bereitgestellt. Das Studienmedikament wurde sicher bei 2–8 °C und lichtgeschützt gelagert.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die primären Wirksamkeitsendpunkte wurden anhand des Full Analysis Sets mit Sensitivitätsanalysen anhand des Per Protocol Sets bewertet. Alle sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden anhand des Full Analysis Sets bewertet. Alle Sicherheitsanalysen wurden mit dem Safety Set durchgeführt. <u>Analysepopulationen:</u> Das Full Analysis Set umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und jegliche Dosis der Studienmedikation (Olezarsen oder Placebo) erhielten. Das Full Analysis Set entspricht der ITT-Population, wie sie in der ICH-Leitlinie E9 beschrieben wird. Diese Population wurde für die primäre Analyse der Wirksamkeit verwendet. Das Per Protocol Set umfasst eine Subgruppe des Full Analysis Sets, die innerhalb der ersten 6 Monate (172 Tage) des Behandlungszeitraums mindestens 5 monatliche Dosen Olezarsen oder Placebo erhielt und bei der keine signifikanten Verstöße gegen das Protokoll vorlagen, die die Interpretation der Wirksamkeit beeinträchtigen könnten. Signifikante Verstöße sollten vor der Entblindung für die statistische Analyse festgestellt werden. Diese Population wurde für unterstützende Rückschlüsse auf die Wirksamkeit herangezogen. Das Safety Set besteht aus allen Patienten, die randomisiert einer Behandlung zugewiesen wurden und eine beliebige Menge von Olezarsen oder Placebo erhielten. Diese Population wurde für alle Sicherheitsanalysen herangezogen. Die PK-Population umfasst alle Patienten, die randomisiert einer Behandlung zugewiesen wurden und mindestens eine Dosis Olezarsen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		erhalten haben und bei denen mindestens ein auswertbares Konzentrationsergebnis nach der ersten Dosis vorlag. <u>Hierarchie der Endpunkte für die Wirksamkeitsanalysen</u> Die Olezarsen 80 mg-Gruppe oder die Olezarsen 50 mg-Gruppe wurden mit dem gepoolten Placebo verglichen, wobei ein Gatekeeping-Verfahren angewandt wurde, das eine hierarchische Prüfung der nach Priorität gruppierten Endpunkte innerhalb der primären Endpunktfamilie und der sekundären Endpunktfamilie ermöglichte. Für den primären Endpunkt sollte die Olezarsen 80 mg-Gruppe mit dem gepoolten Placebo bei einem zweiseitigen α-Niveau von 0,05 verglichen werden. Wenn der Vergleich statistisch signifikant war ($p < 0,05$), sollte der primäre Endpunkt für die Behandlungsgruppe mit Olezarsen 50 mg im Vergleich zum gepoolten Placebo auf demselben α-Niveau bewertet werden. Wenn dieser anschließende Vergleich statistisch signifikant war, sollten die Analysen der sekundären Endpunktfamilie in der Reihenfolge ihrer Priorität beginnen, die in SAP-Version 4.0 vom 15. August 2023 definiert ist, wobei dieselbe Strategie der statistischen Signifikanz für den Übergang zum nächsten Endpunkt wie für den primären Endpunkt angewandt wurde. Wenn der Vergleich der Olezarsen 80 mg-Gruppe mit dem gepoolten Placebo für den primären Endpunkt statistisch signifikant war, der anschließende Vergleich der Olezarsen 50 mg-Gruppe mit dem gepoolten Placebo oder zu irgendeinem Zeitpunkt in den Analysen der sekundären Endpunktfamilie statistisch nicht signifikant war, wurden alle nachfolgenden Endpunkte als explorativ betrachtet. <u>Analyse des primären Endpunktes:</u> Die primäre Analyse des primären Endpunkts bestand darin, die mittlere prozentuale Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes zwischen den einzelnen Olezarsen-Gruppen (80 mg, 50 mg) und dem gepoolten Placebo unter Verwendung eines ANCOVA-Modells im Full Analysis Set zu vergleichen (von der Baseline bis zum primären Analysezeitpunkt). Das ANCOVA-Modell umfasste die Effekte der Behandlung (Olezarsen 80 mg, Olezarsen 50 mg oder Placebo), 2 Randomisierungsstratifizierungsfaktoren (bestätigte Vorgeschichte mit Pankreatitis und frühere Behandlung mit Volanesorsen) und dem log-transformierten Baseline-TG-Wert. Um eine mögliche Heterogenität der Varianz zu berücksichtigen, wurden die 95 %-KI der Behandlungsunterschiede mit dem robusten Varianzschätzer auf der Grundlage der Bell- und McCaffrey-Methode [100] berechnet. Traten bei den Patienten vor Woche 23 interkurrente Ereignisse auf (z. B. Studienabbruch, Einnahme zusätzlicher Medikamente, Änderungen der Hintergrund- oder Begleitbehandlungen), sollte eine Treatment Policy Strategy umgesetzt werden: Bewertungen nach dem Ereignis wurden weiterhin erhoben und in die primäre Analyse einbezogen. Bei Patienten mit fehlenden Nüchtern-TG-Werten zu Studienbeginn und/oder zum primären Analysezeitpunkt wurden die fehlenden Werte auf der Grundlage der bekannten Messwerte der zurückgeholten Dropouts (Patienten, die die Behandlung vor Woche 23 abbrachen, aber noch

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		TG-Messwerte in den Wochen 23, 25 oder 27 aufwiesen) mehrfach imputiert, sofern eine ausreichende Anzahl von zurückgeholten Dropouts verfügbar war. Wenn keine ausreichende Anzahl von Dropouts zur Verfügung stand, wurden fehlende Nüchtern-TG-Werte zum primären Analysezeitpunkt mit Hilfe eines „Wash-Out“-Ansatzes (MI, J2R) imputiert werden. Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde durchgeführt, nachdem der letzte Patient den Besuch in Woche 53 (oder nach einem vorzeitigen Studienabbruch) abgeschlossen hatte und die Datenbank gesperrt war. Die folgenden sechs Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts wurden durchgeführt, um die Robustheit des Ergebnisses der primären Analyse zu bewerten: 1. Die oben beschriebene primäre Analyse wurde im Per Protocol Set wiederholt. 2. Die primäre Analyse wurde in der Subgruppe des Full Analysis Set mit keinem fehlenden TG-Werte zur Baseline und primären Analysezeitpunkt wiederholt. 3. Um die Robustheit der Missing-at-Random-Annahme zu bewerten, wurden in den Analysen mehrere alternative Missing-Not-at-Random-Annahmen unter Verwendung kontrollierter Imputationen (Pattern-Mix-Modelle) mit ANCOVA im Full Analysis Set geprüft. 4. Ein nichtparametrischer Wilcoxon-Rangsummentest wurde für die prozentuale Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes von der Baseline bis zum primären Analysezeitpunkt im Full Analysis Set durchgeführt. Fehlende Daten wurden mit der gleichen MI-Methode wie bei der primären Analyse behandelt. 5. Eine zweidimensionale Tipping-Point-Analyse wurde mit dem Full Analysis Set durchgeführt, um die Auswirkungen fehlender Daten auf das Ergebnis der Primäranalyse zu bewerten. 6. Ein ANCOVA-Modell wurde im Full Analysis Set unter Verwendung der natürlich-log-transformierten Daten durchgeführt. Fehlende Daten wurden mit der gleichen MI-Methode wie bei der Primäranalyse behandelt. <u>Analyse der sekundären Endpunkte</u> Im Folgenden werden die Endpunktfamilien der Sekundäranalysen für diese Studie zusammengefasst: • Die prozentuale Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes von der Baseline bis Monat 12 im Full Analysis Set wurde auf die gleiche Weise analysiert wie die primäre Analyse des primären Endpunktes, ebenso wie die prozentualen Veränderungen des Nüchtern-ApoC3, des ApoB-48 und des Non-HDL-C-Werts von der Baseline bis zum primären Analysezeitpunkt und Monat 12 im Full Analysis Set (sekundäre Endpunkte 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 18, 19, 20, 22 und 23). • Die Raten der bestätigten AP Episoden wurden zwischen der gepoolten Olezarsen-Gruppe und dem gepoolten Placebo anhand

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		eines Poisson-Regressionsmodells oder eines Negativ-Binomial-Regressionsmodells verglichen, wobei die Behandlungsgruppe, die Pankreatitis-Anamnese (Ja vs. Nein) und die vorherige Behandlung mit Volanesorsen (Ja vs. Nein) als Faktoren und die Anzahl der bestätigten Pankreatitis Episoden in den 5 Jahren vor der Aufnahme in die Studie als Kovariate berücksichtigt wurden (sekundäre Endpunkte 13, 14, 15, 16, 25 und 26). Der Logarithmus der Zeit in Jahren, die jeder Patient im entsprechenden Zeitraum beobachtet wurde, wurde als Offset-Variable verwendet. - Die Anteile der Patienten, die eine Senkung des Nüchtern-TG-Wertes um $\geq 40\%$ bzw. $\geq 70\%$ von der Baseline bis zum primären Analysezeitpunkt im Full Analysis Set erreichen, wurden zwischen jeder Olezarsen-Gruppe und dem gepoolten Placebo unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells mit der Behandlungsgruppe, der bestätigten Pankreatitis-Vorgeschichte (Ja vs. Nein), der vorherigen Behandlung mit Volanesorsen (Ja vs. Nein) als Faktoren und der log-transformierten Baseline als Kovariate verglichen (sekundäre Endpunkte 4, 10, 17 und 21). Fehlende TG-Werte wurden mit der gleichen MI-Methode wie bei der primären Analyse des primären Endpunkts unterstellt. - Der Anteil der Patienten, die zum primären Analysezeitpunkt einen Nüchtern-TG-Wert ≤ 880 mg/dL und ≤ 500 mg/dL erreichten, wurde auf die gleiche Weise analysiert wie der Anteil der Patienten, die eine Senkung des Nüchtern-TG-Wertes um $\geq 40\%$ erreichten. Fehlende Werte wurden mit der gleichen MI-Methode wie bei der primären Analyse des primären Endpunkts imputiert. Diese Analysen wurden in den Subgruppen des Full Analysis Sets mit einem Baseline-TG-Wert > 880 mg/dL bzw. > 500 mg/dL durchgeführt (sekundäre Endpunkte 24, 27 und 28). Diese Analyse musste adjustiert werden, siehe Abschnitt 12b dieser Tabelle. <u>Analyse der explorativen Endpunkte:</u> Die folgenden explorativen Endpunkte wurden zwischen der Olezarsen-Gruppe (80 mg, 50 mg) und dem gepoolten Placebo unter Verwendung eines ANCOVA-Modells mit der prozentualen Veränderung der ursprünglichen Skala als abhängige Variable, 2 Randomisierungsstratifizierungsfaktoren und der Behandlungsgruppe als Faktoren und den entsprechenden log-transformierten Baseline-TG-Werten als Kovariaten im Full Analysis Set verglichen. Für die Imputation fehlender Daten wurde die gleiche Methode der multiplen Imputation verwendet wie bei der primären Analyse des primären Endpunkts. Folgende explorative Endpunkte wurden analysiert: - Die prozentuale Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes gegenüber der Baseline in Monat 3.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Die prozentuale Veränderung des Nüchtern-ApoC3-Werts gegenüber der Baseline in Monat 3. - Die prozentuale Veränderung des Nüchtern-ApoB-48-Werts gegenüber der Baseline in Monat 3. - Die prozentuale Veränderung des Nüchtern-Non-HDL-C-Spiegels gegenüber der Baseline in Monat 3 Die Veränderung und die prozentuale Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes, des ApoC3 -und ApoB-48-Werts, wie des Non-HDL-C-Werts gegenüber der Baseline wurden nach den jeweiligen Behandlungsgruppen im Zeitverlauf zusammengefasst. <u>Die explorativen Raten des Ansprechens auf die Behandlung:</u> Gemäß dem SAP-Version 4.0 vom 15. August 2023 wurden die explorativen Raten des Ansprechens auf die Behandlung zwischen den Olezarsen-Gruppen (80 mg, 50 mg) und dem gepoolten Placebo nach 3 und 12 Monaten unter Verwendung einer logistischen Regression mit der Behandlungsgruppe, 2 Randomisierungsstratifizierungsfaktoren als Faktoren und dem natürlichen log-transformierten Nüchtern-TG-Wert zu Studienbeginn als Kovariate im Full Analysis Set wie folgt verglichen: - Der Anteil der Patienten, die eine Senkung des Nüchtern-TG-Wertes $\geq 40\%$ gegenüber der Baseline in den Monaten 3 und 12 erreichen. - Der Anteil der Patienten, die eine Senkung des Nüchtern-TG-Wertes $\geq 70\%$ gegenüber der Baseline in den Monaten 3 und 12 erreichen. - Der Anteil der Patienten in der Subgruppe des Full Analysis Sets mit einem Baseline-Nüchtern-TG-Wert > 880 mg/dL, die in den Monaten 3 und 12 einen Nüchtern-TG-Wert ≤ 880 mg/dL erreichen. - Anteil der Patienten in der Subgruppe des Full Analysis Sets mit einem Baseline-Nüchtern-TG-Wert > 500 mg/dL, die nach 3 und 12 Monaten einen Nüchtern-TG-Wert ≤ 500 mg/dL erreichen. Fehlende Werte wurden mit derselben Methode der multiplen Imputation behandelt wie die primäre Analyse des primären Endpunkts. <u>Analyse der PROs:</u> Die Häufigkeit und Schwere der von den Patienten berichteten Bauchschmerzen und anderer FCS-bezogener Symptome und Auswirkungen, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, sowie die kognitive Funktion, gemessen anhand von PROs, wurden zwischen Olezarsen- und Placebogruppen wie folgt verglichen: Für FCS-Symptoms, FCS-Impacts (FCS-SIS) und die PROMIS-PROs wurden die Scores auf Item-/Domain-Ebene und die zusammengesetzten/gesamten Scores (PROPr Health Utility Score) sowie deren Veränderungen gegenüber der Baseline nach Behandlungsgruppe im Laufe der Zeit anhand deskriptiver Statistik zusammengefasst. Die Veränderungen der Durchschnittswerte und anderer Schlüsselwerte (z. B.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		der schlechteste Score für das FCS Impacts Composite, die Scores für Schmerzstörungen und kognitive Funktionen für das PROMIS 29+2-Profil usw.) wurden mit ähnlichen Methoden wie bei der Primäranalyse analysiert. Für die PGIS- und PGIC-PROs sollten die Scores nach Schweregrad/Veränderungskategorie und Behandlungsgruppe im Zeitverlauf tabellarisch erfasst werden. Für jedes PRO sollte das relevante Maß (Veränderung gegenüber der Baseline für PGIS und PGIC) in zwei Kategorien eingeteilt werden („verbessert“ vs. „nicht verbessert“; Definitionen für jedes PRO sind im SAP enthalten) und anhand eines logistischen Regressionsmodells mit den beiden Randomisierungsstratifikationsfaktoren und der Behandlungsgruppe als Faktoren und dem PGIS-Baseline als Kovariate analysiert werden. Siehe SAP-Version 4.0 vom 15. August 2023 für eine ausführliche Erläuterung jeder PRO-Analyse. <u>Die Analyse der Inanspruchnahme des Gesundheitswesens:</u> Die Inanspruchnahme des Gesundheitswesens wurde wie folgt zwischen der Olezarsen- und der Placebogruppe verglichen: • Die jährliche Rate der Besuche in der Notaufnahme, der Hospitalisierungen aller Ursachen und der stationären Tage während des Behandlungszeitraums sollte anhand deskriptiver Statistik zusammengefasst werden. • Die Anzahl und Häufigkeit von Besuchen in der Notaufnahme und von Hospitalisierungen aller Ursachen während des Behandlungszeitraums sollten zwischen den mit Olezarsen in beliebiger Dosierung behandelten Patienten (d. h. der gepoolten Olezarsen-Gruppe) und dem gepoolten Placebo unter Verwendung eines Negativ-Binomial-Regressionsmodells im Full Analysis Set verglichen werden, wobei die Behandlungsgruppe und die beiden Randomisierungsstratifizierungsfaktoren als Faktoren und der Logarithmus der Zeit (in Jahren), die jeder Patient während des Behandlungszeitraums beobachtet hat, als Offset-Variable verwendet wurden. • Die jährliche Rate der stationären Tage sollte zwischen der gepoolten Olezarsen-Gruppe und dem gepoolten Placebo unter Verwendung eines ANCOVA-Modells mit der Behandlungsgruppe und den beiden Randomisierungsstratifikationsfaktoren als Faktoren verglichen werden. Diese Analyse wurde im Full Analysis Set durchgeführt. <u>Safety Analyse:</u> Die Behandlungsdauer und die Menge des erhaltenen Studienmedikaments (Olezarsen oder Placebo) wurden nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Die Inzidenzraten aller UE wurden nach MedDRA SOC und PT (Version 26.0) tabellarisch erfasst. Es wurden auch Tabellen und/oder Berichte über behandlungsbedingte Todesfälle, schwerwiegende

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		und signifikante UE, einschließlich vorzeitiger Abbrüche aufgrund von UE, vorgelegt. Alle behandlungsbedingten UE, alle behandlungsbedingten UE, die möglicherweise mit dem Studienmedikament zusammenhängen, alle behandlungsbedingten schwerwiegenden UE, alle behandlungsbedingten schwerwiegenden UE, die möglicherweise mit dem Studienmedikament zusammenhängen, AESI und andere UE von Interesse wurden zusammengefasst. Labortests zur Gewährleistung der Patientensicherheit, einschließlich chemischer Parameter, komplettes Blutbild mit Differenzialdiagnose, Gerinnungsparameter usw., wurden nach Studienbesuchen für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst. Diese Sicherheitsvariablen wurden auch als Veränderung und prozentuale Veränderung gegenüber der Baseline im Zeitverlauf nach Verabreichung des Studienmedikaments dargestellt. Darüber hinaus wurde die Anzahl der Patienten, bei denen Anomalien in den klinischen Laborwerten auftraten, nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Die Vitalparameter und EKG-Messungen wurden nach Behandlungsgruppen tabellarisch erfasst. Die Ergebnisse der körperlichen Untersuchungen wurden aufgelistet; unerwünschte Veränderungen bei der körperlichen Untersuchung, die vom Prüfarzt als klinisch bedeutsam eingestuft wurden, wurden als UE klassifiziert. <u>Immunogenitätsanalyse:</u> Jede ADA-Probe war gemäß den Definitionen im SAP-Version 4.0 vom 15. August 2023 (Anhang 16.1.9) als „positiv“, „negativ“ oder „unbekannt“ zu kennzeichnen. Alle ADA-Probenergebnisse waren nach Behandlung, Dosis und Tag der Entnahme aufzulisten. Die ADA-Inzidenz (Anzahl) und Inzidenzrate (Prozent) der Stichprobe wurden zu jedem ausgewerteten Zeitpunkt der Studie bestimmt und nach Behandlung und Dosis zusammengefasst. Gegebenenfalls wurde der Titer im Zeitverlauf nach Behandlung und Dosis unter Verwendung deskriptiver Statistik (Median, 25 %- und 75 %-Quartil, Minimum und Maximum) zusammengefasst. Der ADA-Status der Patienten wurde insgesamt gemäß den Definitionen im SAP als „positiv“, „negativ“ oder „unbekannt“ definiert. Patienten mit positivem Gesamt-ADA-Status sollten gegebenenfalls auf der Grundlage ihres ADA-Status zu Studienbeginn und der Veränderung des ADA-Titers nach der Behandlung, wie im SAP beschrieben, in verschiedene ADA-Typen weiter klassifiziert werden, einschließlich behandlungsbedingter ADA, die ihrerseits behandlungsinduzierte ADA und behandlungsverstärkte ADA sowie behandlungsunabhängige ADA umfasste. Patienten mit einem negativen Gesamt-ADA-Status wurden auf der Grundlage ihres ADA-Status zu Studienbeginn als „Baseline negativ“ oder „Baseline positiv“ eingestuft. Weitere Immunogenitätsparameter auf Patientenebene waren, soweit zutreffend, der ADA-Status des Patienten zu Studienbeginn („positiv“, „negativ“ oder „unbekannt“), der erste Tag der ADA-Erkennung, das Auftreten von behandlungsbedingter ADA, der letzte positive ADA-Studientag, der letzte Studientag für Immunogenitäts-Stichproben, die Dauer der behandlungsbedingten ADA, der Spitzentiter, die Zeit bis zum Spitzentiter, die Gesamtzahl der ADA-positiven Proben und die Gesamtzahl der ausgewerteten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		ADA-Proben. Schließlich konnten Patienten mit positivem ADA-Status weiter als vorübergehende oder anhaltende ADA-Reaktion klassifiziert werden, wenn eine ausreichende Anzahl von Patienten mit vorübergehendem ADA-Status für diese Analyse vorlag. Definitionen für jeden dieser Parameter sind im SAP enthalten. Die ADA-Prävalenz, -Inzidenz und -Inzidenzrate auf Patientenebene sowie die positive ADA-Reaktion, die vorübergehend oder dauerhaft ist (falls zutreffend), wurden als Gesamtzahl und Prozentsatz der ausgewerteten Patienten mit negativem, positivem und unbekanntem Immunogenitätsstatus nach Behandlung und Dosis berechnet. Die Immunogenitätsparameter auf Patientenebene (wie oben beschrieben) wurden, falls zutreffend, für alle auswertbaren Patienten nach Behandlung und Dosis aufgelistet und auch (unter Verwendung deskriptiver Statistik) als Median, Quartile (25 % und 75 %) und Minimum und Maximum nach Behandlung und Dosis angemessen zusammengefasst werden. <u>Der Einfluss der Immunogenität auf Wirksamkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Sicherheit:</u> Der potenzielle Einfluss der Immunogenität auf ausgewählte PK- und Sicherheitsmaßnahmen wurde durch Stratifizierung von Plasma-PK-Expositionsmessungen (wie Plasma-Peak-, -Tal- und -Nachbehandlungs-Olezarsen-Konzentrationen usw.), pharmakodynamischen Biomarkerwerten, ausgewählten klinischen Wirksamkeitsendpunkten und Sicherheitsmaßnahmen nach ADA-Status des Patienten insgesamt bewertet und zusammengefasst unter Verwendung deskriptiver Statistik. Wirksamkeitsmaße, einschließlich, aber nicht beschränkt auf TG- und ApoC3-Werte, wurden nach dem Immunogenitätsstatus des Patienten stratifiziert. Sicherheitsmaßnahmen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Nebenwirkungen, und Laboruntersuchungen der Hämatologie-, Leber- und Nierenfunktion, soweit angemessen, wurden nach dem Immunogenitätsstatus des Patienten stratifiziert. Definitionen des bestätigten positiven und negativen ADA-Status und der ADA-Typen sowie eine vollständige Liste der anderen Immunogenitätsparameter auf Patientenebene sind im SAP beschrieben. <u>PK-Analyse:</u> Für alle Patienten, die eine Olezarsen-Behandlung erhielten, wurden die Plasmakonzentrationen von Olezarsen (vor der Dosis), die Spitzenwerte (2 Std. und 4 Std.) und die Konzentrationen nach der Behandlung (28, 56, 84 und 119 Tage nach der letzten Dosis) mithilfe deskriptiver Statistik nach Behandlung, Dosis, Studientag und geplantem Zeitpunkt mit und ohne Stratifizierung nach Immunogenitätsstatus zusammengefasst. Für die Berechnung deskriptiver Statistik (Anzahl, Mittelwert, SD, prozentuale Variationskoeffizient, geometrischer Mittelwert, geometrischer %CV, Median, Minimum und Maximum) für Plasmakonzentrationen wurden alle Werte unterhalb der Bestimmungsgrenze auf null gesetzt. Mittlere Plasmakonzentrationen, die unter der Bestimmungsgrenze waren, wurden als „unter der Bestimmungsgrenze“ dargestellt, und die SD und der prozentuale Variationskoeffizient, sowie der geometrische Mittelwert und der geometrische prozentuale Variationskoeffizient wurden als „NA“

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		angegeben. Nach Ermessen des Pharmakokinetikers und/oder Biostatistikers konnten Proben aus der deskriptiven Statistik ausgeschlossen werden, wenn es große Abweichungen zwischen geplanten und tatsächlichen Probenentnahmezeiten (prozentuale Differenz zwischen geplanter und tatsächlicher Probenentnahmezeit größer als 30 %) oder große Abweichungen zwischen tatsächlicher Dosis und nominaler Dosis (prozentuale Differenz zwischen nominaler und tatsächlicher Dosis größer als 30 %) gab. Alle Proben, die aus der deskriptiven Statistik ausgeschlossen wurden, mussten, falls dies für notwendig erachtet wurde, zusammen mit dem Grund für den Ausschluss separat aufgeführt werden. Die im Rahmen dieser Studie gesammelten Daten können in Populationspharmakokinetik-, Kovariablenanalyse- und Expositions-Wirkungs-Analysen einbezogen werden, gegebenenfalls in Kombination mit Daten aus anderen Studien. Alle derartigen Analysen der Daten aus dieser Studie werden getrennt vom CSR-Version 1.0 gemeldet. Weitere Einzelheiten zu PK-Analysen sind in der SAP-Version 4.0 (Anhang 16.1.9) beschrieben.
12b	Weitere Analysen, wie zum Beispiel Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Adjustierte Analysen Warnmeldungen von der MI-Prozedur (PROC MI) wurden aufgrund eines Konvergenzproblems nach der Datenbanksperrung empfangen. Ursprünglich war geplant, die Werte von der Baseline, Woche 5, Woche 9, Monat 3, Woche 21, Monat 6, Woche 29, Woche 37, Woche 45 und Monat 12 sowie die Stratifikationsfaktoren zu berücksichtigen. Aufgrund der Warnmeldungen wurde das Imputationsmodell so angepasst, dass es neben den Stratifikationsfaktoren nur die Werte von der Baseline, Monat 3, Monat 6, Woche 37 und Monat 12 enthält. Subgruppen-Analysen Subgruppenanalysen sollten durchgeführt werden, wenn dies durch Daten zu demografischen Merkmalen wie Geschlecht, Pankreatitis in der Vorgeschichte (innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening), frühere Behandlung mit Volanesorsen, Region, Alter, Ethnie, Diabetikerstatus und Baseline-TG-Wert (relativ zum Median der Patienten in der Studie) unterstützt wird. Um die Konsistenz der Analyseergebnisse für den primären Endpunkt in Bezug auf Parameter wie demografische und Ausgangscharakteristika zu bewerten, wurden explorative Subgruppenanalysen durchgeführt, wenn dies durch Daten unterstützt wurde. Zu den Subgruppen gehörten unter anderem: • Geschlecht: Männlich, weiblich • Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening: ja vs. nein • Frühere Behandlung mit Volanesorsen: ja vs. nein • Region: Nordamerika, Europa (einschließlich Vereinigtes Königreich), Vereinigte Staaten • Alter: < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre • Ethnie: Kaukasisch vs. Nicht-kaukasisch • Ethnie: Hispanic oder Latino vs. Nicht-Hispanic oder Latino • Diabetikerstatus: Kein vs. Typ I oder Typ II

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Baseline-TG-Wert: < Median vs. ≥ Median
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-7
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	Placebo: a) n = 23 b) n = 23 (mind. 1 Dosis); n = 22 (vollständige Behandlung) c) n = 23 Olezarsen 50 mg: a) n = 21 b) n = 21 (mind. 1 Dosis); n = 19 (vollständige Behandlung) c) n = 21 Olezarsen 80 mg: a) n = 22 b) n = 22 (mind. 1 Dosis); n = 19 (vollständige Behandlung) c) n = 22
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Placebo: n = 1 Begründung: - Entscheidung des Prüfarztes, n = 1 Olezarsen 50 mg: n = 2 Begründung: - unerwünschte Ereignisse (UE oder SUE), n = 1 - freiwilliger Rücktritt, n = 1 Olezarsen 80 mg: n = 3 Begründung: - unerwünschte Ereignisse (UE oder SUE), n = 2 - freiwilliger Rücktritt, n = 1
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten	Erster Patient im Screening: 18. November 2020 Erster Patient dosiert: 17. Dezember 2020 Letzter eingeschriebener Patient: 11. Juli 2022

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	und der Nachbeobachtung	Letzter Patient, letzte Dosis: 20. Juni 2023 1. Datenschnitt: 14. Juli 2023 (Ende der Behandlung)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.

^a nach CONSORT 2010.

Abkürzungen: ADA = Anti-Arzneimittel-Antikörper, anti-drug antibodies; AESI = Adverse Event of Special Interest; ALT = Alaninaminotransferase; ANCOVA = Analysis of covariates; AP = akute Pankreatitis; ApoA1 = Apolipoprotein A1; APOA5 = Apolipoprotein A5; ApoB48 = Apolipoprotein B48; APOC2 = Apolipoprotein C2; ApoC3 = Apolipoprotein C3; aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit, activated partial thromboplastin time; ASH = American Society of Hematology; AST = Aspartataminotransferase; CKD EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology; COVID-19 = Coronavirus Infektion 2019; CRF = Fallberichtsformular, Case Report Form; CRNMB = klinisch relevante nicht schwerwiegende Blutungen, Clinically Relevant Non-Major Bleeding; Cys C = Cystatin C; DSMB = Data and Safety Monitoring Board; eGFR = Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, estimated glomerular filtration rate; EKG = Elektrokardiogramm; EUA = Emergency Use Authorization; FCS = familiäres Chylomikronämie Syndrom; FCS-SIS = FCS Symptoms and Impacts Scale; FSH = Follikelstimulierender Hormonspiegel; GCP = Good Clinical Practice; GLP = Glucagon-like Peptid; HDL-C = High-Density Lipoprotein-Cholesterin; HIV = Humanes Immundefizienz Virus; IB = Investigator's Brochure; ICH = International Council for Harmonization; IEC = Independent Ethics Committee; INR = International Normalized Ratio; IRB = Institutional Review Board; IRT System = Interactive Response Technology System; ITT = Intention-to-treat; IVIG = intravenöses Immunglobulin; J2R = Jump to Reference; KI = Konfidenzintervall; LDL-C = Low Density Lipoprotein Cholesterin; LPL = Lipoproteinlipase; MACE = schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse, Major Adverse Cardiovascular Event; MB = schwerwiegende Blutung, Major Bleeding; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NA = nicht anwendbar, not applicable; Non HDL C = Non High Density Lipoprotein Cholesterin; NSAID = nichtsteroidalen Entzündungshemmer, Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug; OLE Study = Open Label Extension Study; PGIC = Patient Global Impression of Change; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PRO = Patientenberichteter Endpunkt, Patient Reported Outcome; PROPr = PROMIS Preference; PROMIS = Patient Reported Outcomes Measurement Information System; PT = Preferred Terms nach MedDRA; SAP = Statistical Analysis Plan; SD = Standardabweichung; siRNA = kleine interferierende Ribonukleinsäure, small interfering RNA; TG = Triglycerid; TEAE = Treatment Emergent Adverse Event; UACR = Albumin/Kreatinin Ratio im Urin, Urine albumin-to-creatinine ratio; ULN = obere Grenze der Norm, upper limit of normal; UPCR = Protein/Kreatinin Ratio im Urin, Urine protein/creatinine ratio; VLDL = Very Low Density Lipoprotein

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

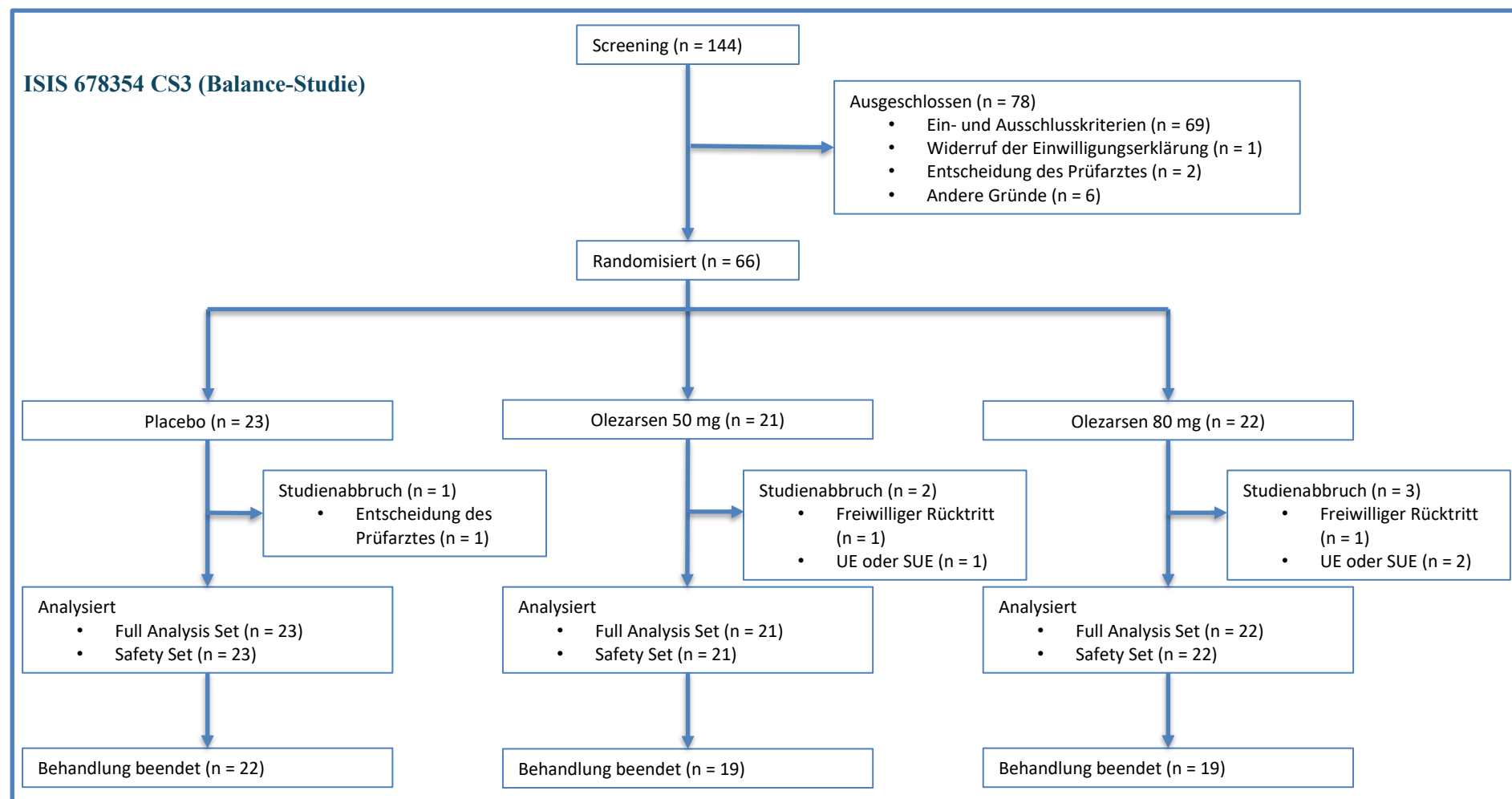


Abbildung 4-7: Patientenfluss der Phase 3 Balance Studie gemäß CONSORT

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 gegebenenfalls, 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 (zum Beispiel 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 4-78: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Balance

Studie: Balance**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Balance (ISIS 678354-CS3) CSR [32]	A
Balance (ISIS 678354-CS3) Studienprotokoll [33]	B
Balance (ISIS 678354-CS3) SAP [34]	C
Balance Zusätzliche Analysen [47]	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie Balance war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie [A, B].

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierungssequenz wurde mittels „Interactive Response Technology“ (IRT) erzeugt. [B]

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

2.

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

Die Randomisierung erfolgte durch einen unabhängigen Drittenbieter, auf Basis vorab erstellter Randomisierungslisten. [B]

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

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

Die Patienten waren verblindet und hatten zu keinem Zeitpunkt Kenntnis ihrer Gruppenzugehörigkeit. [B]

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüfarzte und das gesamte Studienpersonal waren während der gesamten Studiendauer verblindet und hatten zu keinem Zeitpunkt Kenntnis über die Gruppenzugehörigkeit der Patienten; eine Entblindung ausgewählter Sponsorvertreter erfolgte erst nach Abschluss der Behandlung aller Patienten und hatte keinen Einfluss auf die Durchführung der Studie. [B]

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Die Auswertung der Endpunkte erfolgte auf Grundlage eines a priori definierten statistischen Analyseplans (SAP) [C]. Ergänzend wurden post hoc Analysen durchgeführt, um spezifische Anforderungen der Nutzenbewertung zu erfüllen.

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

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können.

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

Begründung für die Einstufung:

Es handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie. Es lagen keine weiteren studienspezifischen Aspekte vor, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Nüchtern-TG-Werte****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren zu allen Zeitpunkten verblindet.

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

Alle Patienten der ITT-Population wurden in die Analyse eingeschlossen. [A]

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen waren a priori definiert [C]. Post hoc Analysen wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen.

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

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Nüchtern-TG-Wert stellt einen objektiv messbaren Endpunkt dar. Es liegen keine verzerrenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Bestätigte AP**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren zu allen Zeitpunkten verblindet. [B]

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

Alle Patienten der ITT-Population wurden in die Analyse eingeschlossen. [A]

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen waren a priori definiert [C]. Post hoc Analysen wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen.

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

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „bestätigte AP“ stellt einen objektiv messbaren Endpunkt dar. Es liegen keine verzerrenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Krankenhausaufenthalte**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren zu allen Zeitpunkten verblindet. [B]

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

Alle Patienten der ITT-Population wurden in die Analyse eingeschlossen. [A]

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen waren a priori definiert [C]. Post hoc Analysen wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen.

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

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Krankenhausaufenthalte“ stellt einen objektiv messbaren Endpunkt dar. Es liegen keine verzerrenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Globale Einschätzung der Veränderung und der Schwere durch den Patienten (PGIC/PGIS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren zu allen Zeitpunkten verblindet. [B]

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

Die Rücklaufquoten der Fragebögen waren zu allen ausgewerteten Zeitpunkten $\geq 70\%$. Jedoch gingen nicht zu jedem Zeitpunkt Daten von $> 95\%$ der ITT-Population in die Analysen ein (Veränderung zu Baseline in Monat 6: 77,3–86,4 % im Olezarsen 80 mg-Arm und 87,0–95,7 % im Placebo-Arm; Monat 12: 72,7 % im Olezarsen 80 mg-Arm und 82,6–91,3 % im Placebo-Arm). Da für $> 95\%$ der Population (21/22 des Olezarsen 80 mg-Arms und 22/23 des Placebo-Arms) ein Wert vorlag [A, D], Daher ist das ITT-Prinzip nicht erfüllt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen waren a priori definiert [C]. Post hoc Analysen wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen.

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

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Globale Einschätzung der Veränderung und der Schwere durch den Patienten (PGIC/PGIS)“ stellt einen objektiv messbaren Endpunkt dar. Es werden nur Patienten analysiert, die Angaben für den Endpunkt gemacht haben [A]. Die Rücklaufquoten der Fragebögen waren zu allen ausgewerteten Zeitpunkten $\geq 70\%$. Jedoch gingen nicht zu jedem Zeitpunkt Daten von $> 95\%$ der ITT-Population in die Analysen ein (Veränderung zu Baseline in Monat 6: 77,3–86,4 % im Olezarsen 80 mg-Arm und 87,0–95,7 % im Placebo-Arm; Monat 12: 72,7 % im Olezarsen 80 mg-Arm und 82,6–91,3 % im Placebo-Arm). Da für $> 95\%$ der Population (21/22 des Olezarsen 80 mg-Arms und 22/23 des Placebo-Arms) ein Wert vorlag [A, D], Daher ist das ITT-Prinzip nicht erfüllt. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als hoch eingestuft.

Endpunkt: FCS-Symptoms**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren zu allen Zeitpunkten verblindet. [B]

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

Die Rücklaufquoten der Fragebögen waren zu allen ausgewerteten Zeitpunkten $\geq 70\%$. Jedoch gingen nicht zu jedem Zeitpunkt Daten von $> 95\%$ der ITT-Population in die Analysen ein (Veränderung zu Baseline in Monat 6: 86,4 % im Olezarsen 80 mg-Arm und 95,7 % im Placebo-Arm; Monat 12: 77,3 % im Olezarsen 80 mg-Arm und 87,0 % im Placebo-Arm) [A, D]. Daher ist das ITT-Prinzip nicht erfüllt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen waren a priori definiert [C]. Post hoc Analysen wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen.

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

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „FCS-Symptoms“ stellt einen objektiv messbaren Endpunkt dar. Die Rücklaufquoten der Fragebögen waren zu allen ausgewerteten Zeitpunkten ≥ 70 %. Jedoch gingen nicht zu jedem Zeitpunkt Daten von > 95 % der ITT-Population in die Analysen ein (Veränderung zu Baseline in Monat 6: 86,4 % im Olezarsen 80 mg-Arm und 95,7 % im Placebo-Arm; Monat 12: 77,3 % im Olezarsen 80 mg-Arm und 87,0 % im Placebo-Arm) [A, D]. Daher ist das ITT-Prinzip nicht erfüllt. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als hoch eingestuft.

Endpunkt: FCS-Impacts**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren zu allen Zeitpunkten verblindet. [B]

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

Die Rücklaufquoten der Fragebögen waren zu allen ausgewerteten Zeitpunkten ≥ 70 %. Jedoch gingen nicht zu jedem Zeitpunkt Daten von > 95 % der ITT-Population in die Analysen ein (Veränderung zu Baseline in Monat 6: 81,8 % im Olezarsen 80 mg-Arm und 91,3 % im Placebo-Arm; Monat 12: 77,3 % im Olezarsen 80 mg-Arm und 91,3 % im Placebo-Arm) [A, D]. Daher ist das ITT-Prinzip nicht erfüllt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Analysen waren a priori definiert [C]. Post hoc Analysen wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen.

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können.

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „FCS-Impacts“ stellt einen objektiv messbaren Endpunkt dar. Die Rücklaufquoten der Fragebögen waren zu allen ausgewerteten Zeitpunkten $\geq 70\%$. Jedoch gingen nicht zu jedem Zeitpunkt Daten von $> 95\%$ der ITT-Population in die Analysen ein (Veränderung zu Baseline in Monat 6: 81,8 % im Olezarsen 80 mg-Arm und 91,3 % im Placebo-Arm; Monat 12: 77,3 % im Olezarsen 80 mg-Arm und 91,3 % im Placebo-Arm) [A, D]. Daher ist das ITT-Prinzip nicht erfüllt. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als hoch eingestuft.

Endpunkt: PROMIS Patienten berichtete Ergebnisbewertungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren zu allen Zeitpunkten verblindet. [B]

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

Die Rücklaufquoten der Fragebögen waren zu allen ausgewerteten Zeitpunkten $\geq 70\%$. Jedoch gingen nicht zu jedem Zeitpunkt Daten von $> 95\%$ der ITT-Population in die Analysen ein (Veränderung zu Baseline in Monat 6: 77,3 % im Olezarsen 80 mg-Arm und 82,6 % im Placebo-Arm; Monat 12: 68,2 % im Olezarsen 80 mg-Arm und 78,3 % im Placebo-Arm) [A,D]. Daher ist das ITT-Prinzip nicht erfüllt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen waren a priori definiert [C]. Post hoc Analysen wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen.

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

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „PROMIS Patienten berichtete Ergebnisbewertungen“ stellt einen objektiv messbaren Endpunkt dar. Die Rücklaufquoten der Fragebögen waren zu allen ausgewerteten Zeitpunkten $\geq 70\%$. Jedoch gingen nicht zu jedem Zeitpunkt Daten von $> 95\%$ der ITT-Population in die Analysen ein (Veränderung zu Baseline in Monat 6: 77,3 % im Olezarsen 80 mg-Arm und 82,6 % im Placebo-Arm; Monat 12: 68,2 % im Olezarsen 80 mg-Arm und 78,3 % im Placebo-Arm) [A, D]. Daher ist das ITT-Prinzip nicht erfüllt. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als hoch eingestuft.

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

Die Endpunkterheber waren zu allen Zeitpunkten verblindet. [B]

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

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse erfolgte anhand der Sicherheitspopulation [A]. Die Sicherheitspopulation ist identisch zur ITT-Population [A].

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Analysen waren a priori definiert [C]. Post hoc Analysen wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen.

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können.

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ stellt einen objektiv messbaren Endpunkt dar. Es liegen keine verzerrenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als niedrig eingestuft.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

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

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bezüglich 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 (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise 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 beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel 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 (das heißt 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 (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (zum Beispiel 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, zum Beispiel 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.*

- Gegebenenfalls. 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 gegebenenfalls 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

zum Beispiel

- 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 (zum Beispiel. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel 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 (in der Regel ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls 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 (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel 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 (unter anderem 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

Zum Beispiel

- *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 in der Regel auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante

Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

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

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Zusätzliche Daten

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Prozentuale Veränderung der Nüchtern-TG-Werte im Vergleich zur Baseline über die Zeit – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population)

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Baseline – Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	22	23
Mittelwert (SD; SEM)	2.613,1 (1.498,96; 319,58)	2.595,7 (1.255,72; 261,84)
Median (P25; P75)	2.086,0 (1.778,0; 3.141,0)	2.493,0 (1.653,0; 3.605,0)
Min; Max	683; 6.898	334; 5.436
Woche 5 – Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	21	23
Mittelwert (SD; SEM)	1.754,4 (2.168,21; 473,14)	2.291,0 (1.292,97; 269,60)
Median (P25; P75)	1.144,0 (444,0; 2.328,0)	2.121,0 (1.276,0; 3.506,0)
Min; Max	101; 10.314	636; 4.948
Woche 5 – Veränderung zu Baseline der Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	21	23
Mittelwert (SD; SEM)	-896,21 (1.429,913; 312,033)	-304,74 (1.118,427; 233,208)
Median (P25; P75)	1.244,00 (-1.516,00; -363,50)	-99,00 (-1.017,00; 396,00)
Min; Max	-4.024,0; 3.416,0	-3.475,5; 1.367,0
Woche 5 – Prozentuale Veränderung zu Baseline der Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	21	23
Mittelwert (SD; SEM)	-40,64 (41,988; 9,163)	-2,92 (45,551; 9,498)
Median (P25; P75)	-53,26 (-70,77; -21,52)	-5,24 (-31,92; 17,29)
Min; Max	-93,9; 49,5	-78,6; 118,6
Woche 9 – Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	20	21
Mittelwert (SD; SEM)	1.886,7 (2.368,54; 529,62)	2.608,4 (1.158,37; 252,78)
Median (P25; P75)	1.496,5 (408,0; 2.113,0)	2.783,0 (1.847,0; 3.373,0)
Min; Max	191; 10.796	827; 4.862
Woche 9 – Veränderung zu Baseline der Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	20	21
Mittelwert (SD; SEM)	-806,83 (1.260,391; 281,832)	-75,93 (1.192,338; 260,190)
Median (P25; P75)	-1.063,25 (-1.611,00; -337,00)	84,00 (-814,50; 335,00)
Min; Max	-1.885,5; 3.898,0	-1964,0; 2.738,5

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 9 – Prozentuale Veränderung zu Baseline der Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	20	21
Mittelwert (SD; SEM)	-41,46 (35,585; 7,957)	18,76 (81,641; 17,816)
Median (P25; P75)	-43,40 (-67,89; -18,92)	4,64 (-25,77; 26,25)
Min; Max	-88,5; 56,5	-64,5; 314,7
Woche 13 – Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	21	21
Mittelwert (SD; SEM)	1.740,2 (1.671,12; 364,67)	2.755,0 (1.339,68; 292,34)
Median (P25; P75)	1.618,0 (8.06,0; 2.146,0)	2.804,0 (1.822,0; 3.377,0)
Min; Max	224; 8.013	392; 5.054
Woche 13 – Veränderung zu Baseline der Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	21	21
Mittelwert (SD; SEM)	-910,40 (1.043,864; 227,790)	178,36 (1.063,546; 232,085)
Median (P25; P75)	-1.100,50 (-1.454,50; -196,00)	-81,00 (-382,00; 859,00)
Min; Max	-3.360,0; 1.115,0	-1.485,5; 2.418,5
Woche 13 – Prozentuale Veränderung zu Baseline der Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	21	21
Mittelwert (SD; SEM)	-36,27 (36,677; 8,003)	15,95 (48,534; 10,591)
Median (P25; P75)	-46,50 (-60,09; -8,37)	-3,48 (-12,56; 35,02)
Min; Max	-86,7; 57,9	-45,0; 113,9
Woche 17 – Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	20	22
Mittelwert (SD; SEM)	1.650,1 (1321,43; 295,48)	2.670,0 (1.188,83; 253,46)
Median (P25; P75)	1.337,0 (600,0; 2.557,0)	2.582,0 (1.778,0; 3.822,0)
Min; Max	115; 4.418	572; 4.687
Woche 17 – Veränderung zu Baseline der Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	20	22
Mittelwert (SD; SEM)	-1.044,23 (903,832; 202,103)	17,93 (971,091; 207,037)
Median (P25; P75)	-1.305,75 (-1.521,50; -571,00)	75,00 (-688,50; 279,00)
Min; Max	-2.480,0; 1.243,5	-1.886,0; 1.958,5
Woche 17 – Prozentuale Veränderung zu Baseline der Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	20	22
Mittelwert (SD; SEM)	-40,86 (35,022; 7,831)	9,48 (42,236; 9,005)
Median (P25; P75)	-46,06 (-68,43; -29,59)	3,87 (-22,82; 28,80)
Min; Max	-93,1; 41,9	-54,1; 105,1

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 21 – Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	20	22
Mittelwert (SD; SEM)	1.514,7 (1.166,38; 260,81)	2.844,2 (1.693,86; 361,13)
Median (P25; P75)	1.283,5 (707,5; 1.925,0)	2.614,5 (1.807,0; 3.693,0)
Min; Max	139; 5.077	288; 8.017
Woche 21 – Veränderung zu Baseline der Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	20	22
Mittelwert (SD; SEM)	-1.179,63 (1.084,678; 242,541)	220,32 (1.205,750; 257,067)
Median (P25; P75)	-1.383,50 (-1.669,25; -356,00)	21,00 (-634,50; 559,00)
Min; Max	-4.508,0; 755,5	-1.442,5; 2581,0
Woche 21 – Prozentuale Veränderung zu Baseline der Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	20	22
Mittelwert (SD; SEM)	-40,93 (37,750; 8,441)	13,38 (52,380; 11,167)
Median (P25; P75)	-47,58 (-68,19; -16,83)	-3,94 (-22,35; 43,77)
Min; Max	-91,7; 70,0	-59,4; 151,3
Woche 23 – Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	15	19
Mittelwert (SD; SEM)	1.821,5 (1.741,96; 449,77)	2.604,8 (1.579,19; 362,29)
Median (P25; P75)	1.372,0 (975,0; 2.284,0)	2.369,0 (1.430,0; 3.286,0)
Min; Max	115; 7.461	226; 6164
Woche 23 – Veränderung zu Baseline der Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	15	19
Mittelwert (SD; SEM)	-1.141,27 (1.250,341; 322,837)	-23,05 (1.131,063; 259,484)
Median (P25; P75)	-919,00 (-1.889,50; -360,50)	-125,00 (-774,00; 616,00)
Min; Max	-4.558,0; 563,0	-2316,5; 1.916,5
Woche 23 – Prozentuale Veränderung zu Baseline der Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	15	19
Mittelwert (SD; SEM)	-41,48 (29,539; 7,627)	1,46 (39,497; 9,061)
Median (P25; P75)	-46,69 (-62,04; -25,81)	-6,49 (-31,73; 32,52)
Min; Max	-93,1; 8,2	-58,5; 87,4
Woche 25 – Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	19	21
Mittelwert (SD; SEM)	1.667,5 (1.484,28; 340,52)	2.514,2 (1.126,98; 245,93)
Median (P25; P75)	1.228,0 (913,0; 2.496,0)	2.201,0 (1.509,0; 3.085,0)
Min; Max	97; 6.719	947; 4.866

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 25 – Veränderung zu Baseline der Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	19	21
Mittelwert (SD; SEM)	-1.012,18 (931,259; 213,645)	-133,45 (954,977; 208,393)
Median (P25; P75)	-879,00 (-1.562,50; -352,00)	6,00 (-839,50; 546,00)
Min; Max	-3.538,0; 356,0	-2.023,0; 2.216,5
Woche 25 – Prozentuale Veränderung zu Baseline der Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	19	21
Mittelwert (SD; SEM)	-39,98 (33,356; 7,652)	11,50 (54,404; 11,872)
Median (P25; P75)	-42,38 (-58,94; -19,62)	0,31 (-23,21; 18,17)
Min; Max	-94,2; 17,0	-60,6; 183,5
Woche 27 – Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	16	19
Mittelwert (SD; SEM)	1.633,9 (1.230,08; 307,52)	2.944,3 (1.722,68; 395,21)
Median (P25; P75)	1.529,5 (555,0; 2.567,5)	2.440,0 (1.648,0; 4.321,0)
Min; Max	163; 4.357	483; 7.076
Woche 27 – Veränderung zu Baseline der Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	16	19
Mittelwert (SD; SEM)	-1.270,75 (1.405,536; 351,384)	240,08 (1.435,813; 329,398)
Median (P25; P75)	-1.430,25 (-1.561,25; -493,75)	70,50 (-684,00; 673,00)
Min; Max	-4.481,0; 982,0	-1.864,0; 4.426,5
Woche 27 – Prozentuale Veränderung zu Baseline der Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	16	19
Mittelwert (SD; SEM)	-42,22 (39,573; 9,893)	17,21 (54,398; 12,480)
Median (P25; P75)	-50,11 (-73,03; -23,31)	5,66 (-16,14; 44,61)
Min; Max	-90,2; 40,8	-51,7; 167,1
Monat 6^b – Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	19	22
Mittelwert (SD; SEM)	1.633,9 (1.252,00; 287,23)	2.605,6 (1.356,76; 289,26)
Median (P25; P75)	1.414,0 (1.049,3; 1.954,3)	2.225,0 (1.486,0; 3.456,0)
Min; Max	125; 5.779	552; 5.343
Monat 6^b – Veränderung zu Baseline der Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	19	22
Mittelwert (SD; SEM)	-1.045,79 (963,960; 221,148)	-18,26 (1.087,938; 231,949)
Median (P25; P75)	-1.012,17 (-1.528,00; -341,17)	28,92 (-758,33; 329,33)
Min; Max	-4.192,3; 183,5	-2.023,0; 2.693,2

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Monat 6^b – Prozentuale Veränderung zu Baseline der Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	19	22
Mittelwert (SD; SEM)	-38,56 (29,727; 6,820)	8,71 (42,440; 9,048)
Median (P25; P75)	-35,42 (-54,98; -16,23)	1,64 (-21,04; 33,76)
Min; Max	-92,5; 17,0	-60,6; 101,6
Woche 29 – Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	20	21
Mittelwert (SD; SEM)	1.382,5 (1.046,13; 233,92)	2.651,0 (1.326,54; 289,47)
Median (P25; P75)	1.327,0 (629,0; 1.706,0)	2.621,0 (1.972,0; 3.091,0)
Min; Max	83; 4.535	884; 6.869
Woche 29 – Veränderung zu Baseline der Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	20	21
Mittelwert (SD; SEM)	-1.311,83 (1.036,525; 231,774)	74,45 (969,916; 211,653)
Median (P25; P75)	-1.504,75 (-1.662,75; -553,75)	314,00 (-294,00; 749,50)
Min; Max	-4.301,0; 309,5	-2341,0; 1.433,0
Woche 29 – Prozentuale Veränderung zu Baseline der Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	20	21
Mittelwert (SD; SEM)	-45,72 (34,543; 7,724)	17,72 (49,759; 10,858)
Median (P25; P75)	-47,63 (-74,43; -25,16)	12,60 (-9,34; 48,10)
Min; Max	-95,0; 28,7	-60,6; 164,7
Woche 37 – Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	18	22
Mittelwert (SD; SEM)	1.672,4 (1.049,87; 247,46)	2.865,2 (1.785,25; 380,62)
Median (P25; P75)	1.370,5 (897,0; 2.322,0)	2.853,5 (1.308,0; 4.010,0)
Min; Max	107; 4189	497; 8.697
Woche 37 – Veränderung zu Baseline der Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	18	22
Mittelwert (SD; SEM)	-1.062,89 (933,602; 220,052)	315,89 (1.133,451; 241,653)
Median (P25; P75)	-1.062,00 (-1.292,50; -575,50)	306,50 (-436,00; 1.045,50)
Min; Max	-2.998,0; 758,5	-1.989,5; 3.261,0
Woche 37 – Prozentuale Veränderung zu Baseline der Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	18	22
Mittelwert (SD; SEM)	-36,66 (35,154; 8,286)	19,23 (50,172; 10,697)
Median (P25; P75)	-40,71 (-59,70; -25,91)	12,28 (-15,12; 59,99)
Min; Max	-84,3; 70,3	-61,1; 112,3

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 45 – Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	19	20
Mittelwert (SD; SEM)	1.636,1 (1.282,58; 294,24)	2.754,3 (1.557,39; 348,24)
Median (P25; P75)	1.292,0 (598,0; 2.269,0)	2.647,5 (1.755,5; 3.598,0)
Min; Max	297; 4.921	474; 7.208
Woche 45 – Veränderung zu Baseline der Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	19	20
Mittelwert (SD; SEM)	-1.043,66 (920,823; 211,251)	402,08 (1.600,575; 357,899)
Median (P25; P75)	-1.198,50 (-1.754,00; -321,00)	99,75 (-542,25; 1.144,25)
Min; Max	-2.737,0; 6.86,0	-1.731,5; 5.232,0
Woche 45 – Prozentuale Veränderung zu Baseline der Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	19	20
Mittelwert (SD; SEM)	-39,40 (31,860; 7,309)	42,59 (102,870; 23,002)
Median (P25; P75)	-44,75 (-66,67; -13,29)	4,03 (-30,83; 63,80)
Min; Max	-82,3; 29,3	-62,0; 264,8
Woche 51 – Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	15	19
Mittelwert (SD; SEM)	1.498,1 (1.093,58; 282,36)	2.765,8 (1.613,56; 370,18)
Median (P25; P75)	1.322,0 (986,0; 1.806,0)	2.799,0 (1.495,0; 3.967,0)
Min; Max	184; 4.828	176; 5.991
Woche 51 – Veränderung zu Baseline der Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	15	19
Mittelwert (SD; SEM)	-1.159,00 (1.153,239; 297,765)	292,39 (1.120,450; 257,049)
Median (P25; P75)	-924,50 (-1.793,50; -581,00)	270,00 (-448,00; 1.317,50)
Min; Max	-4.310,0; 359,5	-2.634,5; 1.843,5
Woche 51 – Prozentuale Veränderung zu Baseline der Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	15	19
Mittelwert (SD; SEM)	-37,84 (33,749; 8,714)	14,54 (47,968; 11,005)
Median (P25; P75)	-38,10 (-61,29; -30,01)	10,21 (-22,42; 57,92)
Min; Max	-88,9; 33,3	-59,6; 97,0
Woche 53 – Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	17	20
Mittelwert (SD; SEM)	1.436,6 (867,44; 210,39)	2.925,9 (1.431,40; 320,07)
Median (P25; P75)	1.184,0 (966,0; 2.039,0)	2.857,5 (2.085,5; 3.921,5)
Min; Max	124; 3.347	491; 5.397

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 53 – Veränderung zu Baseline der Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	17	20
Mittelwert (SD; SEM)	-1.099,82 (999,449; 242,402)	350,45 (1.458,982; 326,238)
Median (P25; P75)	-1.141,00 (-1.559,50; -561,00)	218,25 (-572,00; 1.166,75)
Min; Max	-3.551,0; 8.61,0	-2.737,5; 3.421,0
Woche 53 – Prozentuale Veränderung zu Baseline der Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	17	20
Mittelwert (SD; SEM)	-40,83 (34,833; 8,448)	31,22 (72,593; 16,232)
Median (P25; P75)	-51,48 (-60,79; -23,95)	16,55 (-17,85; 68,53)
Min; Max	-81,8; 54,9	-61,9; 173,1
Monat 12^b – Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	19	21
Mittelwert (SD; SEM)	1.461,0 (890,68; 204,34)	2.823,8 (1.380,92; 301,34)
Median (P25; P75)	1.206,5 (1.004,5; 2.039,0)	2.929,0 (1.734,5; 3.786,5)
Min; Max	246; 4.088	346; 5.084
Monat 12^b – Veränderung zu Baseline der Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	19	21
Mittelwert (SD; SEM)	-1.218,74 (1.113,670; 255,493)	279,29 (1.147,490; 250,403)
Median (P25; P75)	-1.000,50 (-1.763,50; -255,50)	86,00 (-476,50; 953,50)
Min; Max	-4.310,0; 245,0	-2.686,0; 2.287,5
Monat 12^b – Prozentuale Veränderung zu Baseline der Nüchtern-TG-Werte [mg/dL]		
Anzahl n mit Angabe	19	21
Mittelwert (SD; SEM)	-40,93 (29,241; 6,708)	20,64 (54,552; 11,904)
Median (P25; P75)	-45,63 (-61,80; -33,36)	3,45 (-12,34; 57,18)
Min; Max	-85,2; 13,7	-60,8; 120,9
^a Baseline war definiert als der Mittelwert der Messung vor der Verabreichung des Studienmedikaments an Tag 1 und der letzten nicht fehlenden Messung, die dem Tag 1 am nächsten liegt (letzte Messungen aus dem Qualifizierungszeitraum und dem Screening-Zeitraum), vor der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments [32, 34]. ^b Der primäre Analysezeitpunkt Monat 6 war definiert als Mittelwert der Wochen 23, 25 und 27 [32]. Der Analysezeitpunkt Monat 12 war definiert als Mittelwert der Wochen 51 und 53 [32]. Falls fehlenden Messungen, wurden jeweils die nicht-fehlenden Werte verwendet [32]. Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set; Max = Maximum; Min = Minimum; P25 = unteres Quartil; P75 = oberes Quartil; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SD = Standardabweichung; SEM = Standardfehler des Mittelwerts; TG = Triglycerid Quelle: CSR Tabelle 14.2.1.2.1 [32].		

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Globale Einschätzung der Veränderung und der Schwere durch den Patienten (PGIC) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population)

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 23		
Anzahl n mit Angabe	12	16
Viel besser	7 (58,3)	3 (18,8)
Etwas besser	4 (33,3)	2 (12,5)
Keine Verbesserung	1 (8,3)	11 (68,8)
Etwas schlechter	0	0
Viel schlechter	0	0
Woche 25		
Anzahl n mit Angabe	18	19
Viel besser	6 (33,3)	4 (21,1)
Etwas besser	8 (44,4)	3 (15,8)
Keine Verbesserung	4 (22,2)	12 (63,2)
Etwas schlechter	0	0
Viel schlechter	0	0
Woche 27		
Anzahl n mit Angabe	12	17
Viel besser	4 (33,3)	1 (5,9)
Etwas besser	7 (58,3)	3 (17,6)
Keine Verbesserung	1 (8,3)	13 (76,5)
Etwas schlechter	0	0
Viel schlechter	0	0
Woche 51		
Anzahl n mit Angabe	7	16
Viel besser	2 (28,6)	3 (18,8)
Etwas besser	2 (28,6)	3 (18,8)
Keine Verbesserung	3 (42,9)	9 (56,3)
Etwas schlechter	0	1 (6,3)
Viel schlechter	0	0

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 53		
Anzahl n mit Angabe	15	20
Viel besser	6 (40,0)	2 (10,0)
Etwas besser	2 (13,3)	3 (15,0)
Keine Verbesserung	6 (40,0)	14 (70,0)
Etwas schlechter	0	1 (5,0)
Viel schlechter	1 (6,7)	0
Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set; PGIC = Patient Global Impression of Change Scale; RCT = randomisierte kontrollierte Studie Quelle: CSR Tabelle 14.2.4.4.2 [32].		

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Globale Einschätzung der Veränderung und der Schwere durch den Patienten (PGIS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population)

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Baseline		
Anzahl n (%) mit Angabe	19	21
Mittelwert (SD; SEM)	1,4 (1,16; 0,27)	1,0 (0,97; 0,21)
Median (P25; P75)	1,0 (0,0; 2,0)	1,0 (0,0; 2,0)
Min; Max	0; 4	0; 3
Woche 5		
Anzahl n mit Angabe	19	19
Mittelwert (SD; SEM)	0,8 (0,96; 0,22)	0,8 (1,18; 0,27)
Median (P25; P75)	1,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 1,0)
Min; Max	0; 3	0; 4
Woche 5 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	17	17
Mittelwert (SD; SEM)	-0,8 (0,97; 0,24)	-0,2 (1,13; 0,27)
Median (P25; P75)	0,0 (-1,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min; Max	-3; 0	-3; 2
Woche 9		
Anzahl n mit Angabe	16	17
Mittelwert (SD; SEM)	1,1 (1,00; 0,25)	0,7 (1,10; 0,27)
Median (P25; P75)	1,0 (0,0; 1,5)	0,0 (0,0; 1,0)
Min; Max	0; 3	0; 3
Woche 9 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	14	15
Mittelwert (SD; SEM)	-0,3 (1,27; 0,34)	0,0 (1,07; 0,28)
Median (P25; P75)	0,0 (-1,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min; Max	-4; 1	-3; 2
Woche 13		
Anzahl n mit Angabe	19	16
Mittelwert (SD; SEM)	1,0 (1,00; 0,23)	0,7 (1,01; 0,25)
Median (P25; P75)	1,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 1,5)
Min; Max	0; 4	0; 3

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 13 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	16	14
Mittelwert (SD; SEM)	-0,6 (1,15; 0,29)	0,0 (0,39; 0,10)
Median (P25; P75)	0,0 (-1,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min; Max	-4; 1	-1; 1
Woche 17		
Anzahl n mit Angabe	20	17
Mittelwert (SD; SEM)	1,2 (1,14; 0,25)	0,6 (0,86; 0,21)
Median (P25; P75)	1,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 1,0)
Min; Max	0; 3	0; 2
Woche 17 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	17	15
Mittelwert (SD; SEM)	-0,2 (1,35; 0,33)	-0,2 (0,56; 0,14)
Median (P25; P75)	0,0 (-1,0; 0,0)	0,0 (-1,0; 0,0)
Min; Max	-4; 2	-1; 1
Woche 21		
Anzahl n mit Angabe	20	20
Mittelwert (SD; SEM)	1,0 (0,94; 0,21)	0,5 (0,69; 0,15)
Median (P25; P75)	1,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 1,0)
Min; Max	0; 3	0; 2
Woche 21 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	17	18
Mittelwert (SD; SEM)	-0,4 (1,23; 0,30)	-0,4 (0,92; 0,22)
Median (P25; P75)	0,0 (-1,0; 0,0)	0,0 (-1,0; 0,0)
Min; Max	-4; 1	-3; 1
Woche 23		
Anzahl n mit Angabe	11	16
Mittelwert (SD; SEM)	1,2 (0,87; 0,26)	0,4 (0,73; 0,18)
Median (P25; P75)	1,0 (1,0; 2,0)	0,0 (0,0; 1,0)
Min; Max	0; 3	0; 2
Woche 23 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	10	15
Mittelwert (SD; SEM)	-0,4 (0,84; 0,27)	-0,3 (0,62; 0,16)
Median (P25; P75)	0,0 (-1,0; 0,0)	0,0 (-1,0; 0,0)
Min; Max	-2; 1	-1; 1

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 25		
Anzahl n mit Angabe	18	19
Mittelwert (SD; SEM)	1,1 (1,02; 0,24)	0,6 (0,83; 0,19)
Median (P25; P75)	1,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 1,0)
Min; Max	0; 3	0; 2
Woche 25 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	16	17
Mittelwert (SD; SEM)	-0,3 (1,29; 0,32)	-0,2 (0,39; 0,10)
Median (P25; P75)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min; Max	-4; 2	-1; 0
Woche 27		
Anzahl n mit Angabe	12	17
Mittelwert (SD; SEM)	1,3 (0,87; 0,25)	0,6 (1,00; 0,24)
Median (P25; P75)	1,0 (1,0; 2,0)	0,0 (0,0; 1,0)
Min; Max	0; 3	0; 3
Woche 27 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	11	15
Mittelwert (SD; SEM)	-0,6 (1,29; 0,39)	-0,2 (0,41; 0,11)
Median (P25; P75)	0,0 (-1,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min; Max	-4; 0	-1; 0
Woche 29		
Anzahl n mit Angabe	20	19
Mittelwert (SD; SEM)	1,0 (0,97; 0,22)	0,7 (1,05; 0,24)
Median (P25; P75)	1,0 (0,0; 1,5)	0,0 (0,0; 1,0)
Min; Max	0; 3	0; 4
Woche 29 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	17	17
Mittelwert (SD; SEM)	-0,4 (1,27; 0,31)	-0,2 (0,88; 0,21)
Median (P25; P75)	0,0 (-1,0; 0,0)	0,0 (-1,0; 0,0)
Min; Max	-4; 1	-2; 2
Woche 33		
Anzahl n mit Angabe	17	18
Mittelwert (SD; SEM)	1,1 (0,99; 0,24)	0,5 (0,71; 0,17)
Median (P25; P75)	1,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 1,0)
Min; Max	0; 3	0; 2

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 33 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	16	16
Mittelwert (SD; SEM)	-0,4 (1,20; 0,30)	-0,3 (0,68; 0,17)
Median (P25; P75)	0,0 (-0,5; 0,0)	0,0 (-0,5; 0,0)
Min; Max	-4; 1	-2; 1
Woche 37		
Anzahl n mit Angabe	18	19
Mittelwert (SD; SEM)	1,2 (0,99; 0,23)	0,5 (0,70; 0,16)
Median (P25; P75)	1,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 1,0)
Min; Max	0; 3	0; 2
Woche 37 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	16	17
Mittelwert (SD; SEM)	-0,2 (1,42; 0,36)	-0,5 (0,80; 0,19)
Median (P25; P75)	0,0 (-1,0; 1,0)	0,0 (-1,0; 0,0)
Min; Max	-4; 2	-3; 0
Woche 41		
Anzahl n mit Angabe	17	21
Mittelwert (SD; SEM)	1,2 (1,07; 0,26)	0,6 (0,92; 0,20)
Median (P25; P75)	1,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 1,0)
Min; Max	0; 3	0; 3
Woche 41 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	16	19
Mittelwert (SD; SEM)	-0,3 (1,18; 0,30)	-0,3 (0,45; 0,10)
Median (P25; P75)	0,0 (-0,5; 0,0)	0,0 (-1,0; 0,0)
Min; Max	-4; 1	-1; 0
Woche 45		
Anzahl n mit Angabe	18	20
Mittelwert (SD; SEM)	1,0 (0,97; 0,23)	0,7 (0,80; 0,18)
Median (P25; P75)	1,0 (0,0; 1,0)	0,5 (0,0; 1,0)
Min; Max	0; 3	0; 2
Woche 45 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	17	19
Mittelwert (SD; SEM)	-0,4 (1,23; 0,30)	-0,3 (0,89; 0,20)
Median (P25; P75)	0,0 (-1,0; 0,0)	0,0 (-1,0; 0,0)
Min; Max	-4; 1	-2; 2

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 49		
Anzahl n mit Angabe	17	21
Mittelwert (SD; SEM)	1,0 (1,06; 0,26)	0,9 (1,06; 0,23)
Median (P25; P75)	1,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 2,0)
Min; Max	0; 3	0; 3
Woche 49 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	15	19
Mittelwert (SD; SEM)	-0,4 (1,24; 0,32)	-0,2 (0,83; 0,19)
Median (P25; P75)	0,0 (-1,0; 0,0)	0,0 (-1,0; 0,0)
Min; Max	-4; 1	-1; 2
Woche 51		
Anzahl n mit Angabe	8	16
Mittelwert (SD; SEM)	1,5 (1,07; 0,38)	0,6 (1,02; 0,26)
Median (P25; P75)	1,0 (1,0; 2,5)	0,0 (0,0; 1,5)
Min; Max	0; 3	0; 3
Woche 51 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	7	14
Mittelwert (SD; SEM)	-0,7 (1,50; 0,57)	-0,1 (0,53; 0,14)
Median (P25; P75)	0,0 (-1,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min; Max	-4; 0	-1; 1
Woche 53		
Anzahl n mit Angabe	16	20
Mittelwert (SD; SEM)	1,1 (0,96; 0,24)	0,9 (0,99; 0,22)
Median (P25; P75)	1,0 (0,0; 2,0)	0,5 (0,0; 2,0)
Min; Max	0; 3	0; 3
Woche 53 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	15	18
Mittelwert (SD; SEM)	-0,2 (1,21; 0,31)	-0,2 (0,94; 0,22)
Median (P25; P75)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (-1,0; 0,0)
Min; Max	-4; 1	-2; 2
^a Baseline war definiert als der letzte nicht fehlende Wert vor der Verabreichung der ersten Dosis [32, 34]. Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set; Max = Maximum; Min = Minimum; P25 = unteres Quartil; P75 = oberes Quartil; PGIS = Patient Global Impression of Severity Scale; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SD = Standardabweichung; SEM = Standardfehler des Mittelwerts Quelle: CSR Tabelle 14.2.4.4.1 [32].		

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: FCS-Symptoms Gesamtscore – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population)

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Baseline^a		
Anzahl n (%) mit Angabe	22 (100 %)	23 (100 %)
Mittelwert (SD; SEM)	1,5 (1,79; 0,38)	1,1 (1,30; 0,27)
Median (P25; P75)	0,9 (0,1; 1,8)	0,5 (0,0; 1,8)
Min; Max	0; 6	0; 4
Woche 2^b		
Anzahl n mit Angabe	20	23
Mittelwert (SD; SEM)	1,6 (1,90; 0,43)	0,9 (1,06; 0,22)
Median (P25; P75)	0,9 (0,1; 2,7)	0,5 (0,0; 1,5)
Min; Max	0; 6	0; 3
Woche 2 – Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	20	23
Mittelwert (SD; SEM)	0,1 (0,68; 0,15)	-0,2 (0,94; 0,20)
Median (P25; P75)	-0,0 (-0,2; 0,2)	-0,0 (-0,3; 0,0)
Min; Max	-1; 3	-4; 1
Woche 2 – Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	19	18
Mittelwert (SD; SEM)	12,76 (142,898; 32,783)	-16,53 (86,389; 20,362)
Median (P25; P75)	-6,70 (-73,14; 12,26)	-19,11 (-89,80; 0,37)
Min; Max	-100,0; 533,3	-100,0; 281,0
Woche 3		
Anzahl n mit Angabe	19	21
Mittelwert (SD; SEM)	1,8 (1,88; 0,43)	1,0 (1,20; 0,26)
Median (P25; P75)	1,3 (0,0; 3,5)	0,6 (0,0; 1,6)
Min; Max	0; 6	0; 4
Woche 3 – Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	19	21
Mittelwert (SD; SEM)	0,2 (0,77; 0,18)	-0,2 (0,90; 0,20)
Median (P25; P75)	-0,0 (-0,1; 0,2)	0,0 (-0,3; 0,2)
Min; Max	-0; 3	-3; 2

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 3 – Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	18	17
Mittelwert (SD; SEM)	29,98 (165,407; 38,987)	-8,05 (71,776; 17,408)
Median (P25; P75)	-6,39 (-47,42; 14,16)	-10,06 (-73,13; 18,55)
Min; Max	-100,0; 591,7	-100,0; 155,7
Woche 4		
Anzahl n mit Angabe	20	23
Mittelwert (SD; SEM)	1,7 (1,90; 0,42)	1,0 (1,23; 0,26)
Median (P25; P75)	1,1 (0,1; 3,0)	0,7 (0,0; 1,3)
Min; Max	0; 6	0; 4
Woche 4 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	20	23
Mittelwert (SD; SEM)	0,2 (0,81; 0,18)	-0,1 (0,87; 0,18)
Median (P25; P75)	-0,0 (-0,1; 0,3)	0,0 (-0,1; 0,3)
Min; Max	-1; 3	-3; 1
Woche 4 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	19	18
Mittelwert (SD; SEM)	33,87 (180,061; 41,309)	26,42 (111,575; 26,298)
Median (P25; P75)	-3,55 (-68,45; 32,35)	3,81 (-62,77; 70,24)
Min; Max	-100,0; 660,0	-100,0; 290,5
Woche 5		
Anzahl n mit Angabe	19	20
Mittelwert (SD; SEM)	1,7 (1,91; 0,44)	1,3 (1,37; 0,31)
Median (P25; P75)	1,1 (0,2; 2,8)	1,1 (0,0; 1,9)
Min; Max	0; 6	0; 4
Woche 5 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	19	20
Mittelwert (SD; SEM)	0,1 (0,87; 0,20)	0,1 (0,57; 0,13)
Median (P25; P75)	-0,0 (-0,1; 0,2)	0,0 (-0,2; 0,4)
Min; Max	-1; 3	-1; 1
Woche 5 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	18	16
Mittelwert (SD; SEM)	35,73 (183,481; 43,247)	31,66 (152,145; 38,036)
Median (P25; P75)	-5,63 (-27,12; 22,64)	-7,19 (-62,82; 47,37)
Min; Max	-100,0; 683,3	-100,0; 490,0

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 6		
Anzahl n mit Angabe	15	21
Mittelwert (SD; SEM)	1,4 (1,98; 0,51)	1,3 (1,32; 0,29)
Median (P25; P75)	0,7 (0,0; 1,3)	1,1 (0,0; 2,8)
Min; Max	0; 6	0; 3
Woche 6 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	15	21
Mittelwert (SD; SEM)	-0,2 (0,38; 0,10)	0,3 (0,88; 0,19)
Median (P25; P75)	-0,1 (-0,3; 0,0)	0,0 (-0,1; 0,8)
Min; Max	-1; 0	-1; 3
Woche 6 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	14	16
Mittelwert (SD; SEM)	-13,56 (110,297; 29,478)	38,20 (132,985; 33,246)
Median (P25; P75)	-36,22 (-50,82; -4,76)	7,71 (-48,20; 89,75)
Min; Max	-100,0; 348,0	-100,0; 411,3
Woche 7		
Anzahl n mit Angabe	18	22
Mittelwert (SD; SEM)	1,7 (1,79; 0,42)	1,3 (1,33; 0,28)
Median (P25; P75)	1,2 (0,1; 2,8)	1,1 (0,4; 2,1)
Min; Max	0; 6	0; 4
Woche 7- Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	18	22
Mittelwert (SD; SEM)	-0,0 (0,53; 0,12)	0,2 (0,74; 0,16)
Median (P25; P75)	-0,1 (-0,1; 0,2)	0,1 (-0,2; 0,6)
Min; Max	-1; 1	-1; 2
Woche 7 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	17	18
Mittelwert (SD; SEM)	21,26 (151,658; 36,782)	86,59 (219,791; 51,805)
Median (P25; P75)	-7,48 (-34,94; 14,56)	20,43 (-35,34; 120,44)
Min; Max	-100,0; 506,7	-100,0; 778,6
Woche 8		
Anzahl n mit Angabe	17	21
Mittelwert (SD; SEM)	1,7 (1,95; 0,47)	1,2 (1,42; 0,31)
Median (P25; P75)	1,3 (0,0; 2,1)	0,5 (0,0; 1,5)
Min; Max	0; 6	0; 5

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 8- Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	17	21
Mittelwert (SD; SEM)	0,1 (0,46; 0,11)	0,2 (0,81; 0,18)
Median (P25; P75)	0,0 (-0,1; 0,1)	0,0 (-0,3; 0,5)
Min; Max	-1; 2	-1; 3
Woche 8 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	16	17
Mittelwert (SD; SEM)	27,67 (156,794; 39,198)	42,01 (165,404; 40,116)
Median (P25; P75)	-2,27 (-54,34; 13,14)	-8,75 (-49,43; 51,71)
Min; Max	-100,0; 500,0	-100,0; 569,4
Woche 9		
Anzahl n mit Angabe	18	18
Mittelwert (SD; SEM)	1,6 (1,77; 0,42)	0,9 (0,92; 0,22)
Median (P25; P75)	1,3 (0,2; 2,3)	0,5 (0,2; 1,4)
Min; Max	0; 6	0; 3
Woche 9- Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	18	18
Mittelwert (SD; SEM)	-0,1 (0,52; 0,12)	0,0 (0,62; 0,15)
Median (P25; P75)	-0,0 (-0,2; 0,2)	0,0 (-0,1; 0,3)
Min; Max	-2; 1	-1; 2
Woche 9 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	17	15
Mittelwert (SD; SEM)	13,82 (129,516; 31,412)	76,86 (180,593; 46,629)
Median (P25; P75)	-5,12 (-47,06; 22,64)	22,45 (-49,71; 153,33)
Min; Max	-100,0; 460,0	-100,0; 632,1
Woche 10		
Anzahl n mit Angabe	16	19
Mittelwert (SD; SEM)	1,5 (1,72; 0,43)	0,9 (1,05; 0,24)
Median (P25; P75)	1,1 (0,0; 1,9)	0,4 (0,0; 1,5)
Min; Max	0; 5	0; 3
Woche 10- Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	16	19
Mittelwert (SD; SEM)	-0,1 (0,55; 0,14)	-0,1 (0,74; 0,17)
Median (P25; P75)	-0,1 (-0,2; 0,3)	-0,0 (-0,5; 0,2)
Min; Max	-1; 1	-2; 1

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 10 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	15	15
Mittelwert (SD; SEM)	16,20 (135,205; 34,910)	-0,79 (95,835; 24,744)
Median (P25; P75)	-8,02 (-90,99; 30,00)	-24,61 (-75,31; 78,10)
Min; Max	-100,0; 413,3	-100,0; 196,4
Woche 11		
Anzahl n mit Angabe	19	20
Mittelwert (SD; SEM)	1,6 (1,68; 0,39)	0,9 (0,93; 0,21)
Median (P25; P75)	1,1 (0,4; 2,6)	0,6 (0,0; 1,4)
Min; Max	0; 6	0; 3
Woche 11- Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	19	20
Mittelwert (SD; SEM)	-0,0 (0,49; 0,11)	-0,1 (0,53; 0,12)
Median (P25; P75)	-0,0 (-0,1; 0,1)	-0,0 (-0,4; 0,3)
Min; Max	-1; 1	-1; 1
Woche 11 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	18	16
Mittelwert (SD; SEM)	17,66 (117,457; 27,685)	82,68 (342,206; 85,551)
Median (P25; P75)	-1,99 (-24,10; 9,89)	-20,15 (-46,74; 54,54)
Min; Max	-100,0; 380,0	-100,0; 1322,4
Woche 12		
Anzahl n mit Angabe	17	19
Mittelwert (SD; SEM)	1,7 (1,74; 0,42)	1,1 (1,28; 0,29)
Median (P25; P75)	1,3 (0,2; 2,1)	0,5 (0,0; 1,5)
Min; Max	0; 6	0; 5
Woche 12- Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	17	19
Mittelwert (SD; SEM)	-0,1 (0,55; 0,13)	0,1 (0,58; 0,13)
Median (P25; P75)	-0,0 (-0,1; 0,1)	0,0 (-0,3; 0,2)
Min; Max	-1; 1	-1; 2
Woche 12 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	16	16
Mittelwert (SD; SEM)	7,62 (103,987; 25,997)	31,20 (104,361; 26,090)
Median (P25; P75)	-2,36 (-39,37; 10,43)	-3,93 (-21,90; 55,20)
Min; Max	-100,0; 270,0	-100,0; 320,0

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 13		
Anzahl n mit Angabe	19	18
Mittelwert (SD; SEM)	1,6 (1,67; 0,38)	1,0 (1,26; 0,30)
Median (P25; P75)	1,3 (0,2; 2,1)	0,4 (0,0; 1,3)
Min; Max	0; 6	0; 4
Woche 13- Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	19	18
Mittelwert (SD; SEM)	-0,1 (0,57; 0,13)	-0,0 (0,47; 0,11)
Median (P25; P75)	-0,0 (-0,2; 0,1)	-0,0 (-0,3; 0,0)
Min; Max	-1; 1	-1; 1
Woche 13 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	18	14
Mittelwert (SD; SEM)	9,66 (110,926; 26,146)	-32,99 (51,019; 13,635)
Median (P25; P75)	-7,34 (-33,13; 3,92)	-26,23 (-89,80; 0,20)
Min; Max	-100,0; 320,0	-100,0; 49,9
Woche 14		
Anzahl n mit Angabe	16	18
Mittelwert (SD; SEM)	1,4 (1,67; 0,42)	0,8 (1,06; 0,25)
Median (P25; P75)	1,1 (0,1; 1,9)	0,3 (0,0; 1,3)
Min; Max	0; 6	0; 4
Woche 14- Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	16	18
Mittelwert (SD; SEM)	0,0 (0,51; 0,13)	-0,0 (0,55; 0,13)
Median (P25; P75)	-0,0 (-0,1; 0,1)	-0,0 (-0,4; 0,1)
Min; Max	-1; 1	-1; 1
Woche 14 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	15	14
Mittelwert (SD; SEM)	25,09 (147,737; 38,146)	-9,70 (90,763; 24,258)
Median (P25; P75)	-4,76 (-63,95; 27,06)	-33,74 (-81,33; 40,78)
Min; Max	-100,0; 460,0	-100,0; 176,2
Woche 15		
Anzahl n mit Angabe	18	17
Mittelwert (SD; SEM)	1,7 (1,61; 0,38)	0,8 (1,01; 0,24)
Median (P25; P75)	1,5 (0,0; 2,6)	0,6 (0,0; 1,3)
Min; Max	0; 5	0; 4

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 15- Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	18	17
Mittelwert (SD; SEM)	-0,0 (0,84; 0,20)	-0,1 (0,55; 0,13)
Median (P25; P75)	-0,1 (-0,4; 0,1)	-0,1 (-0,3; 0,0)
Min; Max	-1; 2	-1; 1
Woche 15 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	17	14
Mittelwert (SD; SEM)	28,46 (146,326; 35,489)	85,76 (376,310; 100,573)
Median (P25; P75)	-7,48 (-33,56; 3,27)	-23,28 (-69,39; 34,26)
Min; Max	-100,0; 412,5	-100,0; 1364,3
Woche 16		
Anzahl n mit Angabe	18	17
Mittelwert (SD; SEM)	1,4 (1,45; 0,34)	0,7 (0,89; 0,22)
Median (P25; P75)	1,1 (0,4; 1,8)	0,3 (0,0; 1,2)
Min; Max	0; 6	0; 3
Woche 16- Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	18	17
Mittelwert (SD; SEM)	0,2 (0,72; 0,17)	-0,1 (0,53; 0,13)
Median (P25; P75)	0,0 (-0,1; 0,3)	0,0 (-0,1; 0,2)
Min; Max	-1; 2	-1; 1
Woche 16 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	17	13
Mittelwert (SD; SEM)	359,09 (1307,405; 317,092)	-0,48 (92,842; 25,750)
Median (P25; P75)	0,95 (-22,84; 27,18)	-16,67 (-69,05; 39,77)
Min; Max	-100,0; 5400,0	-100,0; 180,0
Woche 17		
Anzahl n mit Angabe	16	18
Mittelwert (SD; SEM)	1,5 (1,68; 0,42)	0,8 (1,08; 0,25)
Median (P25; P75)	1,2 (0,1; 1,7)	0,4 (0,0; 1,2)
Min; Max	0; 6	0; 4
Woche 17- Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	16	18
Mittelwert (SD; SEM)	-0,2 (0,49; 0,12)	-0,1 (0,47; 0,11)
Median (P25; P75)	-0,1 (-0,3; 0,1)	-0,0 (-0,3; 0,0)
Min; Max	-2; 0	-1; 1

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 17 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	15	14
Mittelwert (SD; SEM)	11,95 (144,740; 37,372)	-3,42 (90,918; 24,299)
Median (P25; P75)	-12,47 (-36,90; 29,45)	-18,29 (-81,33; 43,88)
Min; Max	-100,0; 506,7	-100,0; 188,9
Woche 18		
Anzahl n mit Angabe	17	18
Mittelwert (SD; SEM)	1,6 (1,76; 0,43)	0,8 (1,04; 0,24)
Median (P25; P75)	1,1 (0,3; 1,8)	0,4 (0,0; 1,3)
Min; Max	0; 6	0; 3
Woche 18- Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	17	18
Mittelwert (SD; SEM)	-0,1 (0,60; 0,15)	-0,1 (0,42; 0,10)
Median (P25; P75)	-0,0 (-0,3; 0,0)	-0,0 (-0,3; 0,1)
Min; Max	-1; 1	-1; 1
Woche 18 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	16	15
Mittelwert (SD; SEM)	11,56 (103,618; 25,905)	-5,17 (83,634; 21,594)
Median (P25; P75)	-6,84 (-36,27; 1,99)	-16,33 (-81,33; 60,33)
Min; Max	-100,0; 226,7	-100,0; 195,2
Woche 19		
Anzahl n mit Angabe	18	18
Mittelwert (SD; SEM)	1,7 (1,59; 0,38)	1,0 (1,19; 0,28)
Median (P25; P75)	1,5 (0,5; 2,1)	0,6 (0,1; 1,3)
Min; Max	0; 5	0; 4
Woche 19- Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	18	18
Mittelwert (SD; SEM)	-0,0 (0,60; 0,14)	-0,0 (0,62; 0,15)
Median (P25; P75)	-0,1 (-0,3; 0,1)	0,0 (-0,3; 0,3)
Min; Max	-1; 1	-1; 1
Woche 19 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	17	15
Mittelwert (SD; SEM)	45,15 (188,822; 45,796)	22,12 (96,278; 24,859)
Median (P25; P75)	-7,48 (-23,19; 26,19)	-2,66 (-64,00; 116,33)
Min; Max	-100,0; 693,3	-90,7; 214,3

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 20		
Anzahl n mit Angabe	18	19
Mittelwert (SD; SEM)	1,7 (1,59; 0,38)	1,0 (1,26; 0,29)
Median (P25; P75)	1,5 (0,5; 2,0)	0,5 (0,0; 1,5)
Min; Max	0; 5	0; 4
Woche 20- Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	18	19
Mittelwert (SD; SEM)	-0,0 (0,72; 0,17)	0,1 (0,53; 0,12)
Median (P25; P75)	-0,1 (-0,3; 0,3)	0,0 (-0,3; 0,5)
Min; Max	-1; 1	-1; 1
Woche 20 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	17	15
Mittelwert (SD; SEM)	69,17 (264,818; 64,228)	13,58 (106,971; 27,620)
Median (P25; P75)	-8,25 (-27,71; 25,17)	-0,60 (-78,67; 51,08)
Min; Max	-100,0; 1020,0	-100,0; 286,7
Woche 21		
Anzahl n mit Angabe	18	19
Mittelwert (SD; SEM)	1,7 (1,61; 0,38)	1,1 (1,36; 0,31)
Median (P25; P75)	1,6 (0,3; 2,1)	0,5 (0,0; 1,4)
Min; Max	0; 5	0; 5
Woche 21- Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	18	19
Mittelwert (SD; SEM)	0,0 (0,68; 0,16)	-0,1 (0,46; 0,11)
Median (P25; P75)	-0,1 (-0,3; 0,3)	-0,0 (-0,3; 0,2)
Min; Max	-1; 2	-1; 1
Woche 21 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	17	16
Mittelwert (SD; SEM)	61,09 (241,932; 58,677)	-8,62 (97,169; 24,292)
Median (P25; P75)	-12,56 (-27,89; 13,86)	-19,77 (-80,71; 11,45)
Min; Max	-100,0; 908,0	-100,0; 277,8
Woche 22		
Anzahl n mit Angabe	16	20
Mittelwert (SD; SEM)	1,5 (1,67; 0,42)	0,9 (1,21; 0,27)
Median (P25; P75)	1,1 (0,2; 2,0)	0,3 (0,0; 1,3)
Min; Max	0; 5	0; 4

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 22- Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	16	20
Mittelwert (SD; SEM)	-0,2 (0,45; 0,11)	0,0 (0,53; 0,12)
Median (P25; P75)	-0,1 (-0,3; 0,1)	0,0 (-0,2; 0,4)
Min; Max	-1; 1	-1; 1
Woche 22 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	15	16
Mittelwert (SD; SEM)	13,20 (166,719; 43,047)	24,63 (133,994; 33,498)
Median (P25; P75)	-11,18 (-66,67; 6,12)	1,72 (-73,03; 47,97)
Min; Max	-100,0; 600,0	-100,0; 388,1
Woche 23		
Anzahl n mit Angabe	18	19
Mittelwert (SD; SEM)	1,5 (1,64; 0,39)	0,8 (1,04; 0,24)
Median (P25; P75)	1,4 (0,0; 1,9)	0,5 (0,0; 1,3)
Min; Max	0; 5	0; 4
Woche 23- Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	18	19
Mittelwert (SD; SEM)	0,0 (0,72; 0,17)	0,0 (0,51; 0,12)
Median (P25; P75)	-0,0 (-0,3; 0,3)	0,0 (-0,2; 0,5)
Min; Max	-2; 2	-1; 1
Woche 23 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	17	15
Mittelwert (SD; SEM)	30,73 (157,171; 38,120)	1,24 (93,191; 24,062)
Median (P25; P75)	-5,80 (-72,96; 6,74)	-12,76 (-84,00; 52,11)
Min; Max	-100,0; 460,0	-100,0; 180,0
Woche 24		
Anzahl n mit Angabe	17	17
Mittelwert (SD; SEM)	1,4 (1,60; 0,39)	0,8 (1,10; 0,27)
Median (P25; P75)	1,0 (0,0; 2,3)	0,3 (0,1; 1,1)
Min; Max	0; 5	0; 4
Woche 24- Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	17	17
Mittelwert (SD; SEM)	-0,1 (0,71; 0,17)	-0,0 (0,55; 0,13)
Median (P25; P75)	-0,1 (-0,3; 0,0)	0,0 (-0,3; 0,1)
Min; Max	-1; 2	-1; 1

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 24 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	16	13
Mittelwert (SD; SEM)	13,01 (147,978; 36,995)	24,88 (87,703; 24,324)
Median (P25; P75)	-11,67 (-84,23; 1,32)	23,47 (-42,52; 64,44)
Min; Max	-100,0; 387,5	-92,0; 200,0
Woche 25		
Anzahl n mit Angabe	15	16
Mittelwert (SD; SEM)	1,7 (1,77; 0,46)	1,0 (1,27; 0,32)
Median (P25; P75)	1,4 (0,0; 2,8)	0,6 (0,0; 1,4)
Min; Max	0; 5	0; 4
Woche 25- Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	15	16
Mittelwert (SD; SEM)	-0,0 (0,68; 0,18)	0,1 (0,47; 0,12)
Median (P25; P75)	-0,1 (-0,3; 0,4)	0,0 (-0,2; 0,3)
Min; Max	-1; 2	-1; 1
Woche 25 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	14	12
Mittelwert (SD; SEM)	24,45 (149,730; 40,017)	32,61 (102,120; 29,479)
Median (P25; P75)	-4,79 (-78,97; 30,61)	-2,70 (-39,29; 98,34)
Min; Max	-100,0; 380,0	-100,0; 220,0
Woche 26		
Anzahl n mit Angabe	15	19
Mittelwert (SD; SEM)	1,7 (1,63; 0,42)	0,9 (1,22; 0,28)
Median (P25; P75)	1,7 (0,0; 2,1)	0,5 (0,0; 1,3)
Min; Max	0; 5	0; 4
Woche 26- Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	15	19
Mittelwert (SD; SEM)	-0,0 (0,65; 0,17)	-0,0 (0,59; 0,14)
Median (P25; P75)	-0,1 (-0,3; 0,3)	0,0 (-0,4; 0,3)
Min; Max	-2; 2	-1; 1
Woche 26 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	15	14
Mittelwert (SD; SEM)	19,33 (127,085; 32,813)	3,92 (97,166; 25,969)
Median (P25; P75)	-9,54 (-71,43; 20,63)	-24,87 (-54,93; 35,32)
Min; Max	-100,0; 320,0	-100,0; 233,3

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 27		
Anzahl n mit Angabe	16	20
Mittelwert (SD; SEM)	1,8 (1,65; 0,41)	1,2 (1,33; 0,30)
Median (P25; P75)	1,7 (0,2; 2,6)	0,8 (0,0; 1,6)
Min; Max	0; 5	0; 4
Woche 27- Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	16	20
Mittelwert (SD; SEM)	-0,1 (0,61; 0,15)	0,1 (0,67; 0,15)
Median (P25; P75)	-0,0 (-0,3; 0,1)	0,0 (-0,3; 0,6)
Min; Max	-1; 2	-1; 1
Woche 27 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	15	15
Mittelwert (SD; SEM)	22,93 (128,761; 33,246)	11,16 (102,720; 26,522)
Median (P25; P75)	-8,67 (-22,18; 17,01)	-31,99 (-73,33; 72,11)
Min; Max	-100,0; 340,0	-100,0; 214,7
Woche 28		
Anzahl n mit Angabe	16	18
Mittelwert (SD; SEM)	1,7 (1,67; 0,42)	0,8 (1,16; 0,27)
Median (P25; P75)	1,7 (0,1; 2,2)	0,3 (0,0; 1,3)
Min; Max	0; 5	0; 4
Woche 28- Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	16	18
Mittelwert (SD; SEM)	-0,1 (0,80; 0,20)	-0,1 (0,53; 0,12)
Median (P25; P75)	-0,1 (-0,4; 0,3)	-0,0 (-0,4; 0,0)
Min; Max	-2; 2	-1; 1
Woche 28 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	15	14
Mittelwert (SD; SEM)	25,09 (154,924; 40,001)	-34,19 (62,506; 16,705)
Median (P25; P75)	-16,23 (-57,94; 24,70)	-40,06 (-100,00; -0,93)
Min; Max	-100,0; 460,0	-100,0; 109,7
Woche 29		
Anzahl n mit Angabe	18	18
Mittelwert (SD; SEM)	1,7 (1,67; 0,39)	1,0 (1,21; 0,29)
Median (P25; P75)	1,5 (0,2; 2,3)	0,6 (0,0; 1,3)
Min; Max	0; 5	0; 4

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 29- Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	18	18
Mittelwert (SD; SEM)	-0,1 (0,61; 0,14)	-0,0 (0,62; 0,15)
Median (P25; P75)	-0,1 (-0,4; 0,4)	0,0 (-0,4; 0,3)
Min; Max	-1; 1	-1; 1
Woche 29 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	17	14
Mittelwert (SD; SEM)	27,31 (168,145; 40,781)	13,01 (127,071; 33,961)
Median (P25; P75)	-7,29 (-45,92; 20,05)	-30,74 (-70,00; 37,50)
Min; Max	-100,0; 580,0	-100,0; 304,6
Woche 30		
Anzahl n mit Angabe	17	17
Mittelwert (SD; SEM)	1,7 (1,63; 0,40)	0,9 (1,31; 0,32)
Median (P25; P75)	1,5 (0,2; 2,0)	0,2 (0,0; 1,3)
Min; Max	0; 5	0; 4
Woche 30 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	17	17
Mittelwert (SD; SEM)	-0,1 (0,64; 0,16)	-0,1 (0,61; 0,15)
Median (P25; P75)	-0,1 (-0,4; 0,2)	-0,0 (-0,4; 0,0)
Min; Max	-1; 2	-1; 1
Woche 30 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	16	13
Mittelwert (SD; SEM)	31,06 (173,279; 43,320)	-30,63 (64,581; 17,912)
Median (P25; P75)	-12,28 (-48,49; 13,11)	-33,67 (-86,00; 0,20)
Min; Max	-100,0; 580,0	-100,0; 106,2
Woche 31		
Anzahl n mit Angabe	16	18
Mittelwert (SD; SEM)	1,3 (1,33; 0,33)	0,9 (1,24; 0,29)
Median (P25; P75)	1,2 (0,1; 2,1)	0,3 (0,0; 1,4)
Min; Max	0; 5	0; 4
Woche 31 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	16	18
Mittelwert (SD; SEM)	-0,1 (0,64; 0,16)	-0,1 (0,65; 0,15)
Median (P25; P75)	-0,1 (-0,2; 0,3)	-0,1 (-0,4; 0,0)
Min; Max	-1; 1	-1; 1

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 31 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	15	14
Mittelwert (SD; SEM)	20,85 (152,011; 39,249)	18,53 (145,037; 38,763)
Median (P25; P75)	-5,16 (-74,03; 27,16)	-45,28 (-64,00; 26,03)
Min; Max	-100,0; 460,0	-100,0; 388,1
Woche 32		
Anzahl n mit Angabe	13	18
Mittelwert (SD; SEM)	1,4 (1,65; 0,46)	1,0 (1,27; 0,30)
Median (P25; P75)	1,5 (0,0; 1,8)	0,5 (0,0; 1,4)
Min; Max	0; 5	0; 4
Woche 32 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	13	18
Mittelwert (SD; SEM)	-0,1 (0,68; 0,19)	-0,0 (0,66; 0,15)
Median (P25; P75)	-0,1 (-0,2; 0,2)	0,0 (-0,4; 0,4)
Min; Max	-1; 1	-1; 1
Woche 32 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	12	14
Mittelwert (SD; SEM)	42,10 (198,287; 57,240)	33,11 (141,694; 37,869)
Median (P25; P75)	-19,31 (-72,96; 30,04)	-22,58 (-55,53; 117,88)
Min; Max	-100,0; 580,0	-100,0; 348,4
Woche 33		
Anzahl n mit Angabe	15	17
Mittelwert (SD; SEM)	1,7 (1,63; 0,42)	0,9 (1,21; 0,29)
Median (P25; P75)	1,8 (0,1; 2,4)	0,5 (0,0; 1,4)
Min; Max	0; 5	0; 4
Woche 33 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	15	17
Mittelwert (SD; SEM)	0,1 (0,76; 0,20)	-0,0 (0,58; 0,14)
Median (P25; P75)	0,0 (-0,3; 0,5)	0,0 (-0,3; 0,1)
Min; Max	-1; 2	-1; 1
Woche 33 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	14	13
Mittelwert (SD; SEM)	61,03 (184,175; 49,223)	13,80 (124,022; 34,398)
Median (P25; P75)	-5,84 (-26,70; 70,33)	-31,12 (-52,38; 17,03)
Min; Max	-100,0; 572,0	-100,0; 311,1

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 34		
Anzahl n mit Angabe	14	18
Mittelwert (SD; SEM)	1,8 (1,79; 0,48)	0,9 (1,13; 0,27)
Median (P25; P75)	1,7 (0,0; 2,2)	0,5 (0,0; 1,7)
Min; Max	0; 5	0; 4
Woche 34 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	14	18
Mittelwert (SD; SEM)	0,1 (0,66; 0,18)	0,1 (0,61; 0,14)
Median (P25; P75)	-0,0 (-0,2; 0,5)	0,0 (-0,3; 0,7)
Min; Max	-1; 2	-1; 1
Woche 34 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	13	13
Mittelwert (SD; SEM)	68,82 (260,211; 72,170)	168,19 (494,535; 137,159)
Median (P25; P75)	-7,08 (-49,52; 38,78)	2,98 (-60,76; 130,22)
Min; Max	-100,0; 860,0	-100,0; 1740,8
Woche 35		
Anzahl n mit Angabe	16	19
Mittelwert (SD; SEM)	1,7 (1,69; 0,42)	0,8 (1,19; 0,27)
Median (P25; P75)	1,5 (0,1; 2,4)	0,1 (0,0; 1,4)
Min; Max	0; 5	0; 4
Woche 35 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	16	19
Mittelwert (SD; SEM)	0,2 (0,76; 0,19)	-0,0 (0,62; 0,14)
Median (P25; P75)	0,0 (-0,2; 0,6)	0,0 (-0,4; 0,1)
Min; Max	-1; 2	-1; 1
Woche 35 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	15	14
Mittelwert (SD; SEM)	73,10 (244,460; 63,119)	17,60 (134,827; 36,034)
Median (P25; P75)	4,17 (-54,93; 47,05)	-31,25 (-92,00; 110,00)
Min; Max	-100,0; 860,0	-100,0; 344,4
Woche 36		
Anzahl n mit Angabe	15	19
Mittelwert (SD; SEM)	1,9 (1,73; 0,45)	0,9 (1,17; 0,27)
Median (P25; P75)	1,9 (0,3; 3,3)	0,4 (0,0; 1,5)
Min; Max	0; 5	0; 4

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 36 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	15	19
Mittelwert (SD; SEM)	0,1 (0,75; 0,19)	0,1 (0,71; 0,16)
Median (P25; P75)	0,0 (-0,4; 0,6)	0,0 (-0,4; 0,6)
Min; Max	-1; 2	-1; 2
Woche 36 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	14	14
Mittelwert (SD; SEM)	584,05 (1913,521; 511,410)	41,08 (166,997; 44,632)
Median (P25; P75)	-1,44 (-22,76; 82,82)	-32,65 (-76,67; 150,77)
Min; Max	-100,0; 7185,7	-100,0; 425,0
Woche 37		
Anzahl n mit Angabe	17	19
Mittelwert (SD; SEM)	1,8 (1,72; 0,42)	1,1 (1,35; 0,31)
Median (P25; P75)	1,9 (0,3; 2,2)	0,5 (0,0; 1,9)
Min; Max	0; 5	0; 4
Woche 37 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	17	19
Mittelwert (SD; SEM)	0,3 (0,81; 0,20)	0,1 (0,64; 0,15)
Median (P25; P75)	0,1 (-0,1; 0,7)	0,0 (-0,2; 0,4)
Min; Max	-2; 2	-1; 1
Woche 37 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	16	15
Mittelwert (SD; SEM)	75,43 (230,902; 57,725)	15,68 (135,276; 34,928)
Median (P25; P75)	11,22 (-30,71; 54,49)	-27,50 (-100,00; 26,03)
Min; Max	-100,0; 820,0	-100,0; 377,8
Woche 38		
Anzahl n mit Angabe	15	18
Mittelwert (SD; SEM)	1,6 (1,66; 0,43)	1,1 (1,31; 0,31)
Median (P25; P75)	1,4 (0,0; 2,1)	0,7 (0,0; 1,8)
Min; Max	0; 5	0; 4
Woche 38 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	15	18
Mittelwert (SD; SEM)	0,1 (0,75; 0,19)	0,1 (0,61; 0,14)
Median (P25; P75)	0,0 (-0,2; 0,4)	-0,0 (-0,2; 0,3)
Min; Max	-2; 2	-1; 2

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 38 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	14	14
Mittelwert (SD; SEM)	57,87 (232,023; 62,011)	26,95 (148,405; 39,663)
Median (P25; P75)	0,96 (-54,93; 36,26)	-4,37 (-65,78; 32,78)
Min; Max	-100,0; 780,0	-100,0; 406,7
Woche 39		
Anzahl n mit Angabe	14	18
Mittelwert (SD; SEM)	1,6 (1,58; 0,42)	1,1 (1,34; 0,31)
Median (P25; P75)	1,7 (0,0; 2,0)	0,6 (0,0; 1,8)
Min; Max	0; 5	0; 4
Woche 39 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	14	18
Mittelwert (SD; SEM)	0,0 (0,80; 0,21)	0,1 (0,65; 0,15)
Median (P25; P75)	-0,1 (-0,1; 0,6)	0,0 (-0,3; 0,4)
Min; Max	-2; 2	-1; 1
Woche 39 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	13	14
Mittelwert (SD; SEM)	79,16 (291,944; 80,971)	48,75 (146,879; 39,255)
Median (P25; P75)	-8,49 (-30,89; 52,38)	-7,94 (-38,10; 154,88)
Min; Max	-100,0; 980,0	-100,0; 385,7
Woche 40		
Anzahl n mit Angabe	16	20
Mittelwert (SD; SEM)	1,9 (1,77; 0,44)	1,0 (1,27; 0,28)
Median (P25; P75)	1,7 (0,1; 2,7)	0,6 (0,0; 1,5)
Min; Max	0; 5	0; 4
Woche 40 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	16	20
Mittelwert (SD; SEM)	0,0 (0,79; 0,20)	0,1 (0,70; 0,16)
Median (P25; P75)	-0,0 (-0,4; 0,6)	0,0 (-0,3; 0,5)
Min; Max	-1; 1	-1; 2
Woche 40 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	15	15
Mittelwert (SD; SEM)	54,44 (230,813; 59,596)	176,37 (584,292; 150,864)
Median (P25; P75)	-14,90 (-45,92; 49,89)	-2,24 (-52,92; 136,00)
Min; Max	-100,0; 820,0	-88,1; 2242,9

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 41		
Anzahl n mit Angabe	16	17
Mittelwert (SD; SEM)	1,8 (1,78; 0,45)	1,0 (1,22; 0,30)
Median (P25; P75)	1,8 (0,1; 2,2)	0,4 (0,2; 1,3)
Min; Max	0; 6	0; 4
Woche 41 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	16	17
Mittelwert (SD; SEM)	0,2 (0,54; 0,13)	0,1 (0,81; 0,20)
Median (P25; P75)	0,0 (-0,1; 0,4)	0,0 (-0,4; 0,5)
Min; Max	-1; 1	-1; 2
Woche 41 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	15	13
Mittelwert (SD; SEM)	63,52 (221,986; 57,316)	67,81 (189,017; 52,424)
Median (P25; P75)	5,45 (-15,41; 49,89)	-31,42 (-53,57; 187,77)
Min; Max	-100,0; 796,0	-100,0; 455,6
Woche 42		
Anzahl n mit Angabe	17	18
Mittelwert (SD; SEM)	1,9 (1,75; 0,42)	1,0 (1,34; 0,32)
Median (P25; P75)	1,8 (0,0; 2,2)	0,4 (0,0; 1,8)
Min; Max	0; 5	0; 4
Woche 42 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	17	18
Mittelwert (SD; SEM)	0,1 (0,71; 0,17)	-0,0 (0,74; 0,17)
Median (P25; P75)	0,0 (-0,2; 0,7)	-0,0 (-0,4; 0,2)
Min; Max	-1; 2	-1; 2
Woche 42 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	16	14
Mittelwert (SD; SEM)	64,17 (264,004; 66,001)	3,60 (130,138; 34,781)
Median (P25; P75)	2,59 (-57,86; 39,36)	-29,22 (-90,67; 18,00)
Min; Max	-100,0; 980,0	-100,0; 366,7
Woche 43		
Anzahl n mit Angabe	16	20
Mittelwert (SD; SEM)	1,8 (1,71; 0,43)	1,0 (1,36; 0,31)
Median (P25; P75)	1,7 (0,1; 2,2)	0,5 (0,0; 1,4)
Min; Max	0; 5	0; 5

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 43 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	16	20
Mittelwert (SD; SEM)	0,1 (0,76; 0,19)	0,0 (0,79; 0,18)
Median (P25; P75)	0,1 (-0,2; 0,8)	0,0 (-0,4; 0,2)
Min; Max	-2; 1	-1; 2
Woche 43 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	15	15
Mittelwert (SD; SEM)	64,71 (250,723; 64,736)	70,21 (245,935; 63,500)
Median (P25; P75)	10,69 (-45,92; 60,54)	-24,83 (-66,43; 136,00)
Min; Max	-100,0; 908,0	-100,0; 845,0
Woche 44		
Anzahl n mit Angabe	16	17
Mittelwert (SD; SEM)	1,8 (1,72; 0,43)	1,0 (1,37; 0,33)
Median (P25; P75)	1,9 (0,1; 2,2)	0,5 (0,0; 1,5)
Min; Max	0; 5	0; 4
Woche 44 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	16	17
Mittelwert (SD; SEM)	0,2 (0,77; 0,19)	-0,0 (0,71; 0,17)
Median (P25; P75)	0,0 (-0,2; 0,8)	-0,0 (-0,3; 0,0)
Min; Max	-1; 2	-1; 2
Woche 44 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	15	13
Mittelwert (SD; SEM)	96,34 (236,922; 61,173)	-5,03 (103,274; 28,643)
Median (P25; P75)	12,72 (-18,12; 200,00)	-36,63 (-69,39; 2,58)
Min; Max	-100,0; 820,0	-100,0; 224,8
Woche 45		
Anzahl n mit Angabe	14	19
Mittelwert (SD; SEM)	1,6 (1,60; 0,43)	1,0 (1,32; 0,30)
Median (P25; P75)	1,5 (0,0; 2,1)	0,5 (0,0; 1,7)
Min; Max	0; 5	0; 4
Woche 45 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	14	19
Mittelwert (SD; SEM)	0,0 (0,82; 0,22)	0,0 (0,78; 0,18)
Median (P25; P75)	-0,0 (-0,3; 0,6)	-0,0 (-0,5; 0,2)
Min; Max	-1; 2	-1; 2

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 45 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	13	15
Mittelwert (SD; SEM)	79,00 (302,826; 83,989)	11,04 (142,744; 36,856)
Median (P25; P75)	-17,76 (-68,45; 46,94)	-38,10 (-100,00; 33,90)
Min; Max	-100,0; 1020,0	-100,0; 344,4
Woche 46		
Anzahl n mit Angabe	14	18
Mittelwert (SD; SEM)	1,8 (1,72; 0,46)	1,0 (1,33; 0,31)
Median (P25; P75)	1,9 (0,2; 2,3)	0,5 (0,0; 1,6)
Min; Max	0; 5	0; 4
Woche 46 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	14	18
Mittelwert (SD; SEM)	0,2 (0,80; 0,21)	0,0 (0,78; 0,18)
Median (P25; P75)	-0,0 (-0,1; 0,8)	0,0 (-0,3; 0,3)
Min; Max	-2; 2	-1; 2
Woche 46 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	13	14
Mittelwert (SD; SEM)	293,74 (717,608; 199,029)	25,90 (131,553; 35,159)
Median (P25; P75)	-3,55 (-24,51; 118,02)	-29,94 (-57,14; 110,00)
Min; Max	-100,0; 2400,0	-100,0; 333,3
Woche 47		
Anzahl n mit Angabe	14	20
Mittelwert (SD; SEM)	2,0 (1,72; 0,46)	0,9 (1,28; 0,29)
Median (P25; P75)	2,0 (0,1; 2,6)	0,5 (0,0; 1,6)
Min; Max	0; 5	0; 4
Woche 47 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	14	20
Mittelwert (SD; SEM)	0,2 (0,83; 0,22)	0,0 (0,74; 0,17)
Median (P25; P75)	0,0 (-0,3; 0,8)	0,0 (-0,4; 0,2)
Min; Max	-1; 2	-1; 2
Woche 47 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	14	15
Mittelwert (SD; SEM)	110,97 (386,089; 103,187)	51,78 (191,509; 49,447)
Median (P25; P75)	-2,45 (-63,95; 63,27)	-25,54 (-78,67; 204,21)
Min; Max	-100,0; 1393,3	-100,0; 530,0

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 48		
Anzahl n mit Angabe	14	18
Mittelwert (SD; SEM)	1,7 (1,60; 0,43)	0,8 (1,24; 0,29)
Median (P25; P75)	2,0 (0,0; 2,3)	0,3 (0,0; 1,5)
Min; Max	0; 5	0; 4
Woche 48 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	14	18
Mittelwert (SD; SEM)	0,2 (0,84; 0,23)	0,0 (0,80; 0,19)
Median (P25; P75)	-0,0 (-0,2; 0,7)	-0,0 (-0,4; 0,0)
Min; Max	-1; 2	-1; 2
Woche 48 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	13	14
Mittelwert (SD; SEM)	138,34 (476,025; 132,026)	16,77 (146,358; 39,116)
Median (P25; P75)	-6,67 (-54,93; 52,38)	-31,46 (-74,74; 33,90)
Min; Max	-100,0; 1673,3	-100,0; 406,7
Woche 49		
Anzahl n mit Angabe	14	15
Mittelwert (SD; SEM)	1,8 (1,73; 0,46)	1,0 (1,44; 0,37)
Median (P25; P75)	1,9 (0,0; 2,3)	0,5 (0,0; 1,8)
Min; Max	0; 5	0; 4
Woche 49 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	14	15
Mittelwert (SD; SEM)	0,1 (0,80; 0,21)	0,1 (0,83; 0,21)
Median (P25; P75)	-0,1 (-0,2; 0,8)	-0,0 (-0,4; 0,2)
Min; Max	-1; 2	-1; 2
Woche 49 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	13	12
Mittelwert (SD; SEM)	122,07 (425,824; 118,102)	5,73 (146,105; 42,177)
Median (P25; P75)	-12,53 (-47,42; 63,27)	-49,06 (-85,08; 21,16)
Min; Max	-100,0; 1486,7	-100,0; 385,7
Woche 50		
Anzahl n mit Angabe	17	18
Mittelwert (SD; SEM)	2,0 (1,75; 0,42)	1,0 (1,46; 0,34)
Median (P25; P75)	1,9 (0,5; 2,0)	0,1 (0,0; 1,9)
Min; Max	0; 5	0; 5

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 50 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	17	18
Mittelwert (SD; SEM)	0,2 (0,65; 0,16)	0,2 (0,76; 0,18)
Median (P25; P75)	0,0 (-0,1; 0,7)	0,0 (-0,1; 0,2)
Min; Max	-1; 1	-1; 2
Woche 50 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	16	13
Mittelwert (SD; SEM)	87,60 (279,268; 69,817)	21,69 (144,892; 40,186)
Median (P25; P75)	0,10 (-14,59; 71,23)	-20,45 (-92,53; 57,33)
Min; Max	-100,0; 1060,0	-100,0; 395,2
Woche 51		
Anzahl n mit Angabe	13	16
Mittelwert (SD; SEM)	1,6 (1,71; 0,48)	0,9 (1,30; 0,32)
Median (P25; P75)	1,2 (0,0; 2,2)	0,2 (0,0; 1,6)
Min; Max	0; 5	0; 4
Woche 51 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	13	16
Mittelwert (SD; SEM)	0,1 (0,82; 0,23)	0,1 (0,83; 0,21)
Median (P25; P75)	-0,0 (-0,1; 0,7)	0,0 (-0,3; 0,1)
Min; Max	-1; 1	-1; 2
Woche 51 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	12	12
Mittelwert (SD; SEM)	81,20 (291,451; 84,135)	30,31 (138,178; 39,889)
Median (P25; P75)	-16,37 (-74,53; 70,88)	-8,57 (-69,81; 72,50)
Min; Max	-100,0; 940,0	-100,0; 353,3
Woche 52		
Anzahl n mit Angabe	13	16
Mittelwert (SD; SEM)	1,7 (1,77; 0,49)	0,9 (1,11; 0,28)
Median (P25; P75)	1,6 (0,0; 2,1)	0,5 (0,0; 1,2)
Min; Max	0; 5	0; 4
Woche 52 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	13	16
Mittelwert (SD; SEM)	0,2 (0,71; 0,20)	-0,0 (0,68; 0,17)
Median (P25; P75)	-0,0 (-0,2; 0,6)	0,0 (-0,4; 0,3)
Min; Max	-1; 2	-1; 1

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 52 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	12	11
Mittelwert (SD; SEM)	102,69 (358,028; 103,354)	94,51 (204,400; 61,629)
Median (P25; P75)	-9,80 (-81,97; 58,62)	-8,45 (-48,83; 236,73)
Min; Max	-100,0; 1180,0	-84,0; 572,0
Woche 53		
Anzahl n mit Angabe	12	15
Mittelwert (SD; SEM)	1,3 (1,47; 0,43)	1,1 (1,25; 0,32)
Median (P25; P75)	1,3 (0,0; 2,0)	1,0 (0,0; 1,8)
Min; Max	0; 5	0; 4
Woche 53 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	12	15
Mittelwert (SD; SEM)	0,2 (0,68; 0,20)	0,1 (0,86; 0,22)
Median (P25; P75)	-0,0 (-0,2; 0,7)	0,0 (-0,6; 0,7)
Min; Max	-1; 2	-1; 2
Woche 53 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	11	11
Mittelwert (SD; SEM)	106,67 (353,331; 106,533)	64,22 (170,092; 51,285)
Median (P25; P75)	-11,18 (-100,00; 60,54)	-27,78 (-37,03; 208,32)
Min; Max	-100,0; 1100,0	-88,8; 388,9
^a Baseline war definiert als der Mittelwert aller Messungen im Screening-Zeitraum bis einschließlich Tag 1 vor Beginn der Behandlung. ^b Wöchentlicher Mittelwert: Falls ein Patient in einer Woche weniger als 4 Messungen hatte, wurde der wöchentliche Wert als fehlend betrachtet. [32, 34]. Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set; FCS = familiäres Chylomikronämie-Syndrom; Max = Maximum; Min = Minimum; P25 = unteres Quartil; P75 = oberes Quartil; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SD = Standardabweichung; SEM = Standardfehler des Mittelwerts Quelle: CSR Tabelle 14.2.4.1 [32]		

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FCS-Impacts – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population)

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Baseline ^a		
Anzahl n (%) mit Angabe	21 (95 %)	22 (96 %)
Mittelwert (SD; SEM)	2,1 (1,22; 0,27)	2,1 (1,05; 0,22)
Median (P25; P75)	2,2 (1,2; 2,9)	2,0 (1,2; 2,8)
Min; Max	0; 4	0; 4
Woche 5 ^b		
Anzahl n mit Angabe	19	18
Mittelwert (SD; SEM)	2,2 (1,07; 0,24)	2,0 (1,10; 0,26)
Median (P25; P75)	2,3 (1,5; 3,1)	1,8 (1,2; 3,2)
Min; Max	0; 4	0; 4
Woche 5 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	18	17
Mittelwert (SD; SEM)	-0,2 (0,37; 0,09)	-0,1 (0,36; 0,09)
Median (P25; P75)	-0,1 (-0,5; 0,2)	-0,1 (-0,4; 0,2)
Min; Max	-1; 1	-1; 1
Woche 5 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	17	17
Mittelwert (SD; SEM)	-6,63 (17,040; 4,133)	0,85 (33,430; 8,108)
Median (P25; P75)	-9,09 (-22,73; 7,41)	-6,25 (-19,23; 7,14)
Min; Max	-31,0; 21,6	-44,4; 100,0
Woche 9		
Anzahl n mit Angabe	17	15
Mittelwert (SD; SEM)	2,3 (1,12; 0,27)	1,8 (0,97; 0,25)
Median (P25; P75)	2,5 (1,8; 3,0)	1,7 (1,1; 2,5)
Min; Max	0; 4	0; 4
Woche 9 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	16	14
Mittelwert (SD; SEM)	-0,3 (0,50; 0,12)	-0,1 (0,26; 0,07)
Median (P25; P75)	-0,2 (-0,7; 0,0)	-0,0 (-0,2; 0,0)
Min; Max	-1; 1	-0; 1

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 9 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	15	14
Mittelwert (SD; SEM)	-13,04 (23,758; 6,134)	-3,35 (11,527; 3,081)
Median (P25; P75)	-12,50 (-23,08; 3,03)	-1,52 (-11,54; 0,00)
Min; Max	-72,7; 18,9	-20,0; 25,7
Woche 13		
Anzahl n mit Angabe	20	14
Mittelwert (SD; SEM)	2,2 (1,06; 0,24)	1,8 (1,00; 0,27)
Median (P25; P75)	2,3 (1,7; 2,9)	1,5 (1,1; 2,7)
Min; Max	0; 4	0; 4
Woche 13 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	19	13
Mittelwert (SD; SEM)	-0,1 (0,57; 0,13)	0,1 (0,48; 0,13)
Median (P25; P75)	-0,2 (-0,5; 0,2)	0,0 (-0,2; 0,2)
Min; Max	-1; 2	-1; 1
Woche 13 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	18	13
Mittelwert (SD; SEM)	4,99 (43,270; 10,199)	10,58 (41,777; 11,587)
Median (P25; P75)	-8,55 (-18,18; 9,38)	0,00 (-15,38; 12,50)
Min; Max	-38,5; 146,7	-25,0; 100,0
Woche 17		
Anzahl n mit Angabe	19	15
Mittelwert (SD; SEM)	2,1 (1,02; 0,23)	2,0 (1,05; 0,27)
Median (P25; P75)	2,4 (1,5; 2,7)	1,6 (1,0; 2,8)
Min; Max	0; 4	1; 4
Woche 17 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	18	14
Mittelwert (SD; SEM)	-0,1 (0,57; 0,13)	-0,1 (0,50; 0,13)
Median (P25; P75)	-0,2 (-0,5; 0,2)	-0,1 (-0,4; 0,1)
Min; Max	-1; 2	-1; 1
Woche 17 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	17	14
Mittelwert (SD; SEM)	-0,25 (40,260; 9,764)	-1,77 (31,819; 8,504)
Median (P25; P75)	-11,54 (-18,18; 6,06)	-6,46 (-19,23; 2,86)
Min; Max	-29,2; 146,7	-30,0; 100,0

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 21		
Anzahl n mit Angabe	19	18
Mittelwert (SD; SEM)	2,1 (1,07; 0,25)	1,8 (0,95; 0,22)
Median (P25; P75)	2,3 (1,4; 2,9)	1,3 (1,1; 2,7)
Min; Max	0; 4	1; 4
Woche 21 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	18	17
Mittelwert (SD; SEM)	-0,1 (0,66; 0,16)	-0,1 (0,55; 0,13)
Median (P25; P75)	-0,3 (-0,4; 0,0)	-0,1 (-0,4; 0,1)
Min; Max	-1; 2	-1; 1
Woche 21 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	17	17
Mittelwert (SD; SEM)	-0,66 (45,244; 10,973)	-4,32 (31,744; 7,699)
Median (P25; P75)	-13,16 (-18,18; 0,00)	-5,77 (-25,00; 8,57)
Min; Max	-37,5; 160,0	-61,5; 88,9
Woche 23		
Anzahl n mit Angabe	12	15
Mittelwert (SD; SEM)	2,3 (1,12; 0,32)	1,9 (0,92; 0,24)
Median (P25; P75)	2,5 (1,4; 3,1)	1,5 (1,2; 2,8)
Min; Max	0; 4	1; 4
Woche 23 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	11	14
Mittelwert (SD; SEM)	-0,1 (0,63; 0,19)	-0,1 (0,60; 0,16)
Median (P25; P75)	-0,2 (-0,6; 0,3)	-0,2 (-0,4; 0,2)
Min; Max	-1; 1	-1; 1
Woche 23 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	11	14
Mittelwert (SD; SEM)	2,26 (30,384; 9,161)	-2,13 (36,606; 9,783)
Median (P25; P75)	-9,09 (-19,15; 33,33)	-6,88 (-25,00; 12,50)
Min; Max	-38,5; 50,0	-50,0; 105,6
Woche 25		
Anzahl n mit Angabe	17	20
Mittelwert (SD; SEM)	2,2 (1,20; 0,29)	1,9 (1,04; 0,23)
Median (P25; P75)	2,5 (2,0; 2,8)	1,7 (1,1; 2,8)
Min; Max	0; 4	1; 4

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 25 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	16	19
Mittelwert (SD; SEM)	-0,0 (0,75; 0,19)	-0,1 (0,63; 0,14)
Median (P25; P75)	0,0 (-0,5; 0,2)	-0,1 (-0,5; 0,2)
Min; Max	-1; 2	-1; 2
Woche 25 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	15	19
Mittelwert (SD; SEM)	5,22 (51,383; 13,267)	3,88 (48,239; 11,067)
Median (P25; P75)	0,00 (-27,08; 9,09)	-3,03 (-25,00; 16,67)
Min; Max	-38,5; 173,3	-50,0; 133,3
Woche 27		
Anzahl n mit Angabe	12	17
Mittelwert (SD; SEM)	2,4 (0,89; 0,26)	1,7 (0,83; 0,20)
Median (P25; P75)	2,5 (2,2; 2,7)	1,6 (1,1; 2,3)
Min; Max	0; 4	1; 4
Woche 27 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	11	16
Mittelwert (SD; SEM)	-0,3 (0,58; 0,18)	-0,3 (0,69; 0,17)
Median (P25; P75)	-0,6 (-0,8; 0,3)	-0,2 (-0,7; 0,1)
Min; Max	-1; 1	-2; 1
Woche 27 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	11	16
Mittelwert (SD; SEM)	-12,68 (25,290; 7,625)	6,90 (77,225; 19,306)
Median (P25; P75)	-23,40 (-27,08; 8,33)	10,27 (-26,97; 3,19)
Min; Max	-61,5; 18,9	-61,5; 266,7
Woche 29		
Anzahl n mit Angabe	19	18
Mittelwert (SD; SEM)	1,9 (1,16; 0,27)	1,8 (0,96; 0,23)
Median (P25; P75)	2,1 (0,8; 2,5)	1,5 (1,0; 2,2)
Min; Max	0; 4	1; 4
Woche 29 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	18	17
Mittelwert (SD; SEM)	-0,3 (0,77; 0,18)	-0,2 (0,60; 0,15)
Median (P25; P75)	-0,2 (-0,9; 0,0)	-0,2 (-0,6; 0,2)
Min; Max	-2; 2	-1; 1

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 29 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	17	17
Mittelwert (SD; SEM)	-12,37 (50,132; 12,159)	9,45 (60,164; 14,592)
Median (P25; P75)	-25,00 (-41,38; 0,00)	-3,85 (-34,62; 25,00)
Min; Max	-61,5; 160,0	-50,0; 200,0
Woche 33		
Anzahl n mit Angabe	15	17
Mittelwert (SD; SEM)	2,0 (1,25; 0,32)	1,6 (0,90; 0,22)
Median (P25; P75)	2,2 (0,7; 2,8)	1,2 (1,0; 2,4)
Min; Max	0; 4	1; 4
Woche 33 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	14	16
Mittelwert (SD; SEM)	-0,3 (0,66; 0,18)	-0,2 (0,84; 0,21)
Median (P25; P75)	-0,1 (-0,8; 0,0)	-0,2 (-0,5; 0,1)
Min; Max	-1; 1	-3; 1
Woche 33 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	13	16
Mittelwert (SD; SEM)	-17,72 (30,863; 8,560)	9,64 (80,191; 20,048)
Median (P25; P75)	-10,00 (-40,43; 0,00)	-7,86 (-25,17; 4,29)
Min; Max	-75,0; 40,7	-79,5; 266,7
Woche 37		
Anzahl n mit Angabe	16	19
Mittelwert (SD; SEM)	2,1 (1,21; 0,30)	1,7 (1,00; 0,23)
Median (P25; P75)	2,5 (1,2; 2,7)	1,4 (0,9; 2,6)
Min; Max	0; 4	0; 4
Woche 37 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	15	19
Mittelwert (SD; SEM)	-0,1 (0,66; 0,17)	-0,2 (0,84; 0,19)
Median (P25; P75)	-0,1 (-0,3; 0,1)	-0,1 (-0,6; 0,2)
Min; Max	-1; 2	-3; 1
Woche 37 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	14	19
Mittelwert (SD; SEM)	-4,76 (50,867; 13,595)	6,46 (70,070; 16,075)
Median (P25; P75)	-4,22 (-30,00; 3,03)	-1,92 (-28,57; 20,00)
Min; Max	-100,0; 140,0	-77,3; 233,3

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 41		
Anzahl n mit Angabe	16	21
Mittelwert (SD; SEM)	2,0 (1,19; 0,30)	1,8 (0,98; 0,21)
Median (P25; P75)	2,2 (1,2; 2,7)	1,4 (1,2; 2,5)
Min; Max	0; 4	1; 4
Woche 41 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	15	20
Mittelwert (SD; SEM)	-0,2 (0,52; 0,14)	-0,2 (0,84; 0,19)
Median (P25; P75)	-0,2 (-0,4; 0,0)	-0,0 (-0,6; 0,4)
Min; Max	-1; 1	-3; 1
Woche 41 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	14	20
Mittelwert (SD; SEM)	-15,73 (30,484; 8,147)	10,81 (75,732; 16,934)
Median (P25; P75)	-11,06 (-24,14; 0,00)	-1,11 (-29,02; 20,00)
Min; Max	-100,0; 29,6	-77,3; 266,7
Woche 45		
Anzahl n mit Angabe	18	21
Mittelwert (SD; SEM)	2,2 (1,21; 0,28)	1,9 (1,01; 0,22)
Median (P25; P75)	2,5 (1,7; 2,8)	1,8 (1,2; 2,6)
Min; Max	0; 4	1; 4
Woche 45 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	17	20
Mittelwert (SD; SEM)	-0,1 (0,51; 0,12)	-0,2 (0,81; 0,18)
Median (P25; P75)	0,0 (-0,5; 0,2)	-0,1 (-0,6; 0,2)
Min; Max	-1; 1	-3; 1
Woche 45 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	16	20
Mittelwert (SD; SEM)	-9,05 (29,677; 7,419)	11,79 (74,464; 16,651)
Median (P25; P75)	0,00 (-25,00; 9,72)	-4,31 (-23,85; 6,76)
Min; Max	-75,0; 30,0	-79,5; 266,7
Woche 49		
Anzahl n mit Angabe	17	21
Mittelwert (SD; SEM)	2,3 (1,25; 0,30)	1,9 (1,11; 0,24)
Median (P25; P75)	2,6 (1,7; 3,2)	1,5 (1,1; 2,5)
Min; Max	0; 4	0; 4

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 49 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	16	20
Mittelwert (SD; SEM)	0,1 (0,71; 0,18)	-0,2 (0,95; 0,21)
Median (P25; P75)	0,0 (-0,3; 0,4)	-0,1 (-0,7; 0,4)
Min; Max	-1; 2	-3; 1
Woche 49 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	15	20
Mittelwert (SD; SEM)	8,10 (53,897; 13,916)	10,89 (81,250; 18,168)
Median (P25; P75)	8,33 (-22,50; 16,22)	5,09 (-38,37; 21,90)
Min; Max	-75,0; 173,3	-100,0; 300,0
Woche 51		
Anzahl n mit Angabe	9	16
Mittelwert (SD; SEM)	2,8 (0,96; 0,32)	1,7 (1,02; 0,25)
Median (P25; P75)	2,6 (2,5; 3,5)	1,5 (1,0; 2,2)
Min; Max	1; 4	0; 4
Woche 51 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	8	15
Mittelwert (SD; SEM)	0,2 (1,01; 0,36)	-0,2 (1,08; 0,28)
Median (P25; P75)	0,1 (-0,2; 0,5)	0,0 (-0,8; 0,6)
Min; Max	-1; 2	-3; 1
Woche 51 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	8	15
Mittelwert (SD; SEM)	25,89 (75,447; 26,675)	22,84 (108,402; 27,989)
Median (P25; P75)	4,64 (-10,34; 20,51)	0,00 (-39,29; 50,00)
Min; Max	-29,2; 206,7	-95,5; 366,7
Woche 53		
Anzahl n mit Angabe	16	20
Mittelwert (SD; SEM)	2,0 (1,15; 0,29)	1,8 (1,13; 0,25)
Median (P25; P75)	2,4 (1,2; 2,7)	1,3 (1,0; 2,5)
Min; Max	0; 4	0; 4
Woche 53 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	15	19
Mittelwert (SD; SEM)	-0,1 (0,50; 0,13)	-0,2 (0,95; 0,22)
Median (P25; P75)	0,0 (-0,3; 0,2)	0,0 (-0,6; 0,3)
Min; Max	-1; 1	-3; 1

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 53 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	14	19
Mittelwert (SD; SEM)	-10,23 (26,602; 7,110)	11,93 (77,354; 17,746)
Median (P25; P75)	-1,85 (-29,17; 6,25)	0,00 (-31,82; 44,44)
Min; Max	-75,0; 21,9	-95,5; 266,7
^a Die Baseline wurde als die letzte nicht fehlende Messung vor Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments definiert. Fehlten alle Messungen im relevanten Zeitraum, galt die Baseline als fehlend. ^b Für die Berechnung des wöchentlichen Mittelwerts mussten mindestens 4 Messungen pro Woche vorliegen; andernfalls wurde der Wochenwert als fehlend gewertet.[32, 34]. Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set; FCS = familiäres Chylomikronämie-Syndrom; Max = Maximum; Min = Minimum; P25 = unteres Quartil; P75 = oberes Quartil; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SD = Standardabweichung; SEM = Standardfehler des Mittelwerts Quelle: CSR Tabelle 14.2.4.2.1 [32].		

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: PROMIS 29+2 Health Utility Score (PROPr) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population)

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Baseline		
Anzahl n (%) mit Angabe	19 (86 %)	20 (87 %)
Mittelwert (SD; SEM)	0,4112 (0,2630; 0,0603)	0,4345 (0,2915; 0,0652)
Median (P25; P75)	0,3610 (0,2250; 0,5900)	0,4240 (0,1760; 0,6990)
Min; Max	-0,012; 0,872	0,001; 0,828
Woche 13		
Anzahl n mit Angabe	18	14
Mittelwert (SD; SEM)	0,3851 (0,2422; 0,0571)	0,5524 (0,2676; 0,0715)
Median (P25; P75)	0,3765 (0,1970; 0,5310)	0,6325 (0,5460; 0,6630)
Min; Max	-0,004; 0,925	0,082; 0,925
Woche 13 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	16	12
Mittelwert (SD; SEM)	0,0101 (0,1322; 0,0330)	-0,0198 (0,2176; 0,0628)
Median (P25; P75)	-0,0315 (-0,0590; 0,0455)	-0,0015 (-0,0630; 0,0905)
Min; Max	-0,168; 0,308	-0,581; 0,252
Woche 13 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	16	12
Mittelwert (SD; SEM)	2,71 (92,997; 23,249)	60,88 (213,048; 61,502)
Median (P25; P75)	-8,03 (-22,15; 11,26)	2,59 (-9,31; 30,29)
Min; Max	-166,7; 258,8	-85,8; 727,3
Woche 23		
Anzahl n mit Angabe	11	15
Mittelwert (SD; SEM)	0,3753 (0,2876; 0,0867)	0,5173 (0,2544; 0,0657)
Median (P25; P75)	0,4220 (0,0610; 0,5730)	0,6090 (0,4190; 0,6710)
Min; Max	-0,007; 0,846	0,015; 0,925
Woche 23 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	10	13
Mittelwert (SD; SEM)	0,0226 (0,2155; 0,0682)	0,0677 (0,1294; 0,0359)
Median (P25; P75)	-0,0340 (-0,0610; 0,0730)	0,0520 (-0,0230; 0,1620)
Min; Max	-0,358; 0,454	-0,115; 0,281

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 23 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	10	13
Mittelwert (SD; SEM)	-41,36 (241,874; 76,487)	131,74 (383,959; 106,491)
Median (P25; P75)	-10,04 (-99,17; 31,89)	28,92 (-3,40; 67,33)
Min; Max	-608,3; 381,5	-58,4; 1400,0
Woche 25		
Anzahl n mit Angabe	17	19
Mittelwert (SD; SEM)	0,4612 (0,2809; 0,0681)	0,4734 (0,2511; 0,0576)
Median (P25; P75)	0,4650 (0,3110; 0,6500)	0,4330 (0,2760; 0,6990)
Min; Max	-0,015; 0,824	0,030; 0,791
Woche 25 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	15	16
Mittelwert (SD; SEM)	0,0996 (0,2156; 0,0557)	-0,0368 (0,1980; 0,0495)
Median (P25; P75)	0,0660 (-0,0150; 0,2010)	-0,0120 (-0,0985; 0,0455)
Min; Max	-0,370; 0,487	-0,519; 0,344
Woche 25 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	15	16
Mittelwert (SD; SEM)	47,47 (125,126; 32,307)	11,13 (59,948; 14,987)
Median (P25; P75)	25,00 (-3,13; 68,11)	-1,93 (-22,52; 18,05)
Min; Max	-128,1; 405,0	-65,3; 172,7
Woche 27		
Anzahl n mit Angabe	12	16
Mittelwert (SD; SEM)	0,4523 (0,2666; 0,0770)	0,5841 (0,2392; 0,0598)
Median (P25; P75)	0,3815 (0,2735; 0,6810)	0,6460 (0,4650; 0,7625)
Min; Max	-0,014; 0,925	0,018; 0,883
Woche 27 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	11	13
Mittelwert (SD; SEM)	0,1278 (0,2366; 0,0713)	0,0628 (0,1094; 0,0303)
Median (P25; P75)	0,0110 (-0,0400; 0,3350)	0,0470 (0,0000; 0,0960)
Min; Max	-0,186; 0,594	-0,082; 0,268
Woche 27 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	11	13
Mittelwert (SD; SEM)	63,76 (166,793; 50,290)	150,82 (467,010; 129,525)
Median (P25; P75)	1,91 (-13,65; 126,49)	13,76 (0,00; 49,88)
Min; Max	-143,8; 499,2	-16,2; 1700,0

Analyse des Endpunkts	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Woche 51		
Anzahl n mit Angabe	8	15
Mittelwert (SD; SEM)	0,2800 (0,2338; 0,0826)	0,5411 (0,2807; 0,0725)
Median (P25; P75)	0,3565 (0,0490; 0,3985)	0,6670 (0,2760; 0,7320)
Min; Max	-0,019; 0,651	0,030; 0,925
Woche 51 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	6	12
Mittelwert (SD; SEM)	0,0855 (0,2223; 0,0907)	-0,0008 (0,1689; 0,0487)
Median (P25; P75)	0,0585 (-0,0440; 0,2400)	0,0095 (-0,0755; 0,0910)
Min; Max	-0,213; 0,413	-0,401; 0,269
Woche 51 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	6	12
Mittelwert (SD; SEM)	40,38 (113,020; 46,140)	16,73 (60,509; 17,467)
Median (P25; P75)	56,72 (-36,92; 129,73)	1,90 (-11,60; 36,22)
Min; Max	-137,5; 173,5	-59,2; 172,7
Woche 53		
Anzahl n mit Angabe	15	20
Mittelwert (SD; SEM)	0,4273 (0,2507; 0,0647)	0,4963 (0,2990; 0,0669)
Median (P25; P75)	0,4320 (0,2330; 0,6790)	0,5595 (0,2175; 0,7270)
Min; Max	-0,010; 0,792	0,000; 0,925
Woche 53 - Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	14	17
Mittelwert (SD; SEM)	0,0394 (0,2816; 0,0753)	0,0137 (0,1660; 0,0403)
Median (P25; P75)	-0,0065 (-0,0590; 0,2040)	0,0290 (-0,0540; 0,1010)
Min; Max	-0,567; 0,487	-0,383; 0,273
Woche 53 - Prozentuale Veränderung zu Baseline		
Anzahl n mit Angabe	14	17
Mittelwert (SD; SEM)	35,00 (114,516; 30,606)	28,73 (131,895; 31,989)
Median (P25; P75)	-1,44 (-12,02; 110,27)	8,92 (-27,41; 30,62)
Min; Max	-131,3; 284,9	-100,0; 509,1
^a Baseline war definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments.[32, 34]. Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set; Max = Maximum; Min = Minimum; P25 = unteres Quartil; P75 = oberes Quartil; PROMIS = Patient Reported Outcomes Measurement Information System; PROPr = PROMIS Preference Scoring System; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SD = Standardabweichung; SEM = Standardfehler des Mittelwerts Quelle: CSR Tabelle 14.2.4.3.2 [32]		

Tabelle 4-85: Anzahl der Patienten in jeder Subgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population)

Charakteristikum	Placebo (N = 23)	Olezarsen 80 mg (N = 22)	≥ 10 Patienten pro Subgruppe pro Behandlungsarm
Altersgruppe in Jahren – n (%)			
< 65 Jahre	20 (87 %)	20 (90,9 %)	Nein
≥ 65 Jahre	3 (13 %)	2 (9,1 %)	
Geschlecht – n (%)			
Weiblich	12 (52,2 %)	11 (50 %)	Ja
Männlich	11 (47,8 %)	11 (50 %)	
Region – n (%)			
USA	7 (30,4 %)	7 (31,8 %)	Nein
Nicht-USA	16 (69,6 %)	15 (68,2 %)	
Region – n (%)			
Nordamerika (inkl. USA)	12 (52,2 %)	8 (36,4 %)	Nein
Europa (inkl. UK)	11 (47,8 %)	14 (63,6 %)	
Ethnie – n (%)			
Weiß	22 (95,7 %)	17 (77,3 %)	Nein
Nicht-weiß	1 (4,3 %)	5 (22,7 %)	
Ethnie – n (%)			
Hispanisch oder Latino	3 (13,0 %)	1 (4,5 %)	Nein
Nicht Hispanisch oder Latino	20 (87,0 %)	21 (95,5 %)	
Bestätigte akute Pankreatitis Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening – n (%)			
Ja	15 (65,2 %)	17 (77,3 %)	Nein
Nein	8 (34,8 %)	5 (22,7 %)	
Frühere Behandlung mit Volanesorsen – n (%)			
Ja	10 (43,5 %)	8 (36,4 %)	Nein
Nein	13 (56,5 %)	14 (63,6 %)	
Diabetikerstatus – n (%)			
Nein	17 (73,9 %)	15 (68,2 %)	Nein
Typ I oder Typ II	6 (26,1 %)	7 (31,8 %)	
Nüchtern-Triglycerid-Wert zu Baseline – n (%)			
< Median	11 (47,8 %)	13 (59,1 %)	Nein
≥ Median	12 (52,2 %)	9 (40,9 %)	
Quelle: CSR Table 14.1.1.2, Table 14.1.4.1, Table 14.2.1.1.7.1, Table 14.2.1.1.8, Table 14.2.1.1.11 [32]			