

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Alirocumab (Praluent[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 4 A

Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und für die Statine in Frage kommen.

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	14
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	18
4.2 Methodik	27
4.2.1 Fragestellung	27
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	28
4.2.3 Informationsbeschaffung	30
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	30
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	31
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	32
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	32
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	34
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	34
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	34
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	47
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	50
4.2.5.4.1 Berechnung der standardisierten Mittelwertsdifferenzen (Hedges' g) ...	51
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	51
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	55
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	57
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	57
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	61
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	62
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	66
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	91
4.3.1.2.3 Relevante Populationen – RCT	94
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	96
4.3.1.3.1 Patientenrelevante Endpunkte – RCT	98
4.3.1.3.1.1 Morbidität: Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse.....	99
4.3.1.3.1.2 Morbidität: Änderung des LDL-C-Wertes	103

4.3.1.3.1.3	Morbidität: Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen	119
4.3.1.3.1.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	138
4.3.1.3.1.5	Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse	147
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	180
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	202
4.3.2	Weitere Unterlagen	206
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	206
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	206
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	206
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	207
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	207
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	210
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	210
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	210
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	211
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	211
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	211
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	213
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	213
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	213
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	214
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	214
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	214
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	215
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	215
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	215
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	215
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	216
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	222
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	223
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	223
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	223
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	223
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	224
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien	225
4.7	Referenzliste	226
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	236
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern	240

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	243
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	244
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	255
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	375
Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen - Studie ODYSSEY CHOICE I.....	440

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	29
Tabelle 4-2: Zusammenfassung des kausalen Zusammenhangs von LDL-C-Senkung und kardiovaskulärer Risikoreduktion	44
Tabelle 4-3: Übersicht der a priori geplanten und durchgeführten Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt LDL-Senkung	53
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen (Anteil der Patienten mit LMT) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen (Patientencharakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitsgeschichte) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-13: Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den ODYSSEY-Studien.....	79
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-15: Darstellung der relevanten Populationen – RCT	95
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-17: Matrix der Vergleichstherapien in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-18: Operationalisierung der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse	99
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-20: Ergebnisse zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse in der Studie ODYSSEY LONG TERM	101

Tabelle 4-21: Operationalisierung der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes	103
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „prozentuale Änderung des LDL-C-Wertes“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-23: Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-24: Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 52) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-25: Meta-Analyse für die Änderung des LDL-C-Wertes nach 24 und 52 Wochen.....	118
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Anteils der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen	119
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-28: Ergebnisse zum Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen (Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-29: Sensitivitätsanalyse zu den Ergebnissen der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen (Woche 24).....	125
Tabelle 4-30: Ergebnisse zum Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen (Woche 52) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-31: Sensitivitätsanalyse zu den Ergebnissen der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen (Woche 52).....	129
Tabelle 4-32: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen	135
Tabelle 4-33: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen; Sensitivitätsanalyse	136
Tabelle 4-34: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität	138
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-36: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-37: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Woche 52) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-38: Meta-Analyse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	147
Tabelle 4-39: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen.....	147
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-42: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC aus den Placebo _{+mLMT} -kontrollierten ODYSSEY-Studien (deskriptive Darstellung)	154

Tabelle 4-43: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC aus der Studie COMBO II (deskriptive Darstellung)	156
Tabelle 4-44: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC aus den OPTIONS-Studien (deskriptive Darstellung)	157
Tabelle 4-45: Ergebnisse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (deskriptive Darstellung)	159
Tabelle 4-46: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-47: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	162
Tabelle 4-48: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-49: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus den Placebo _{+mLMT} -kontrollierten ODYSSEY-Studien (deskriptive Darstellung)	165
Tabelle 4-50: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus der Studie COMBO II (deskriptive Darstellung)	166
Tabelle 4-51: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus den OPTIONS-Studien (deskriptive Darstellung)	166
Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Gesamtrate kardiovaskulärer Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	169
Tabelle 4-53: Ergebnisse für kardiovaskuläre Ereignisse aus den Placebo _{+mLMT} -kontrollierten ODYSSEY-Studien (deskriptive Darstellung)	171
Tabelle 4-54: Ergebnisse für kardiovaskuläre Ereignisse aus der Studie COMBO II (deskriptive Darstellung).....	172
Tabelle 4-55: Ergebnisse für kardiovaskuläre Ereignisse aus den OPTIONS-Studien (deskriptive Darstellung).....	173
Tabelle 4-56: Meta-Analyse der unerwünschten Ereignisse	179
Tabelle 4-57: Subgruppenanalysen für den Endpunkt LDL-C-Senkung (I)	182
Tabelle 4-58: Subgruppenanalysen für den Endpunkt LDL-C-Senkung (II).....	183
Tabelle 4-59: Subgruppenanalyse nach Geschlecht – Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24)	184
Tabelle 4-60: Subgruppenanalyse nach Alter – Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24)	186
Tabelle 4-61: Subgruppenanalyse nach vorausgegangenem Myokardinfarkt oder Schlaganfall (IVRS) – Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24).....	188
Tabelle 4-62: Subgruppenanalyse nach LDL-C-Basiswert – Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24)	189
Tabelle 4-63: Subgruppenanalyse nach Statin mit versus ohne andere LMT – Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24)	191

Tabelle 4-64: Subgruppenanalyse nach Region– Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24)	192
Tabelle 4-65: Subgruppenanalyse nach BMI – Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24)	193
Tabelle 4-66: Subgruppenanalyse nach moderater Niereninsuffizienz – Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24)	194
Tabelle 4-67: Subgruppenanalyse nach Diabetes – Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24)	195
Tabelle 4-68: Subgruppenanalyse nach HDL-C Basiswert – Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24)	197
Tabelle 4-69: Subgruppenanalyse nach Nüchterntriglyzerid-Basiswert – Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24)	198
Tabelle 4-70: Subgruppenanalyse nach Lipoprotein(a) Basiswert – Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24)	199
Tabelle 4-71: Subgruppenanalyse nach Basiswert PCSK9 total – Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24)	200
Tabelle 4-72: Subgruppenanalyse nach Basiswert PCSK9 frei– Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24)	201
Tabelle 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	207
Tabelle 4-74: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	208
Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	208
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	209
Tabelle 4-77: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	209
Tabelle 4-78: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	211
Tabelle 4-79: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	212
Tabelle 4-80: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	212
Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	214
Tabelle 4-82: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaß des Zusatznutzens von Alirocumab	219
Tabelle 4-83: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	223
Tabelle 4-84: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE.....	237
Tabelle 4-85: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE	238
Tabelle 4-86: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane ⁴¹	238
Tabelle 4-87: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern.....	241

Tabelle 4-88: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	245
Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ODYSSEY FH I	256
Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ODYSSEY FH II	271
Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ODYSSEY HIGH FH.....	285
Tabelle 4-92 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ODYSSEY COMBO I....	300
Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ODYSSEY COMBO II ..	313
Tabelle 4-94 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ODYSSEY LONG TERM.....	327
Tabelle 4-95 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ODYSSEY OPTIONS I .	343
Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ODYSSEY OPTIONS II	359
Tabelle 4-97 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ODYSSEY FH I.....	376
Tabelle 4-98 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ODYSSEY FH II	383
Tabelle 4-99 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ODYSSEY HIGH FH	390
Tabelle 4-100 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ODYSSEY COMBO I.....	397
Tabelle 4-101 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ODYSSEY COMBO II	404
Tabelle 4-102 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ODYSSEY LONG TERM	411
Tabelle 4-103 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ODYSSEY OPTIONS I	420
Tabelle 4-104 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ODYSSEY OPTIONS II	427
Tabelle 4-105 (Anhang): Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	441
Tabelle 4-106 (Anhang): Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	442
Tabelle 4-107 (Anhang): Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	442
Tabelle 4-108 (Anhang): Charakterisierung der Studienpopulationen (Patientencharakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	443
Tabelle 4-109 (Anhang): Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	443
Tabelle 4-110 (Anhang): Darstellung der relevanten Populationen – RCT.....	445
Tabelle 4-111 (Anhang): Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	445

Tabelle 4-112 (Anhang): Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	446
Tabelle 4-113 (Anhang): Matrix der Vergleichstherapien in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	446
Tabelle 4-114 (Anhang): Operationalisierung der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes.....	446
Tabelle 4-115 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „prozentuale Änderung des LDL-C-Wertes“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	447
Tabelle 4-116 (Anhang): Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	447
Tabelle 4-117 (Anhang): Meta-Analyse für die Änderung des LDL-C-Wertes nach 24 Wochen.....	448
Tabelle 4-118 (Anhang): Operationalisierung des Anteils der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen.....	449
Tabelle 4-119 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	449
Tabelle 4-120 (Anhang): Ergebnisse zum Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen (Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	450
Tabelle 4-121 (Anhang): Meta-Analyse für den Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen.....	452
Tabelle 4-122 (Anhang): Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen	453
Tabelle 4-123 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	453
Tabelle 4-124 (Anhang): Ergebnisse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	454
Tabelle 4-125 (Anhang): Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC.....	454
Tabelle 4-126 (Anhang): Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	455
Tabelle 4-127 (Anhang): Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	455
Tabelle 4-128 (Anhang): Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	455
Tabelle 4-129 (Anhang): Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus den Placebo _{+mLMT} -kontrollierten ODYSSEY-Studien.....	456
Tabelle 4-130 (Anhang): Ergebnisse für die Gesamtrate kardiovaskulärer Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	456
Tabelle 4-131 (Anhang): Ergebnisse für kardiovaskuläre Ereignisse aus den Placebo _{+mLMT} -kontrollierten ODYSSEY-Studien.....	457
Tabelle 4-132 (Anhang): Meta-Analyse der unerwünschten Ereignisse	460
Tabelle 4-133 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ODYSSEY CHOICE I .	462

Tabelle 4-134 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten
für Studie ODYSSEY CHOICE I 474

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Relative Risikoreduktion der Inzidenz vaskulärer Ereignisse durch die Senkung von LDL-C durch Statine (modifiziert nach [14])	40
Abbildung 4-2: Relative Risikoreduktion der Inzidenz vaskulärer Ereignisse durch die Senkung von LDL-C durch Statine, Ezetimib und Evolocumab (modifiziert nach [14]).....	42
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Abbildung 4-4: Schematische Darstellung des Studiendesigns von ODYSSEY FH I und II.	80
Abbildung 4-5: Schematische Darstellung des Studiendesigns von ODYSSEY HIGH FH und LONG TERM.....	82
Abbildung 4-6: Schematische Darstellung des Studiendesigns von ODYSSEY COMBO I... 83	83
Abbildung 4-7: Schematische Darstellung des Studiendesigns von ODYSSEY COMBO II.	84
Abbildung 4-8: Schematische Darstellung des Studiendesigns von ODYSSEY OPTIONS I.....	86
Abbildung 4-9: Schematische Darstellung des Studiendesigns von ODYSSEY OPTIONS II.	88
Abbildung 4-10: Prozentuale Änderung des LDL-C-Wertes getrennt nach Alirocumab-Dosis (COMBO I)	90
Abbildung 4-11: Post hoc Analyse der kardiovaskulären Ereignisse (MACE) in der Studie ODYSSEY LONG TERM. Kaplan-Meier-Schätzer der Zeit bis zum Auftreten des ersten bestätigten kardiovaskulären Ereignisses innerhalb des Behandlungszeitraums	102
Abbildung 4-12: Prozentuale Änderung des LDL-C im Zeitverlauf in der Studie ODYSSEY OPTIONS I (ITT-Population).....	109
Abbildung 4-13: Prozentuale Änderung des LDL-C im Zeitverlauf in den Studien ODYSSEY FH I und FH II (ITT-Population).....	113
Abbildung 4-14: Prozentuale Änderung des LDL-C im Zeitverlauf in der Studie ODYSSEY COMBO II (ITT-Population).....	114
Abbildung 4-15: Meta-Analyse für Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24) aus RCT; Alirocumab _{+mLMT} versus mLMT, LSMD	115
Abbildung 4-16: Meta-Analyse für Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 52) aus RCT; Alirocumab _{+mLMT} versus mLMT, LSMD	117
Abbildung 4-17: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen (Woche 24), aus RCT; Alirocumab _{+mLMT} versus mLMT, OR	131
Abbildung 4-18: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen (Woche 24), aus RCT; Alirocumab _{+mLMT} versus mLMT, RR.....	133
Abbildung 4-19: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen (Woche 52), aus RCT; Alirocumab _{+mLMT} versus mLMT, OR	134

Abbildung 4-20: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen (Woche 52), aus RCT; Alirocumab _{+mLMT} versus mLMT, RR.....	135
Abbildung 4-21: Meta-Analyse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Woche 24) aus RCT; Alirocumab _{+mLMT} versus mLMT	145
Abbildung 4-22: Meta-Analyse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Woche 52) aus RCT; Alirocumab _{+mLMT} versus mLMT	146
Abbildung 4-23: Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; Alirocumab _{+mLMT} versus mLMT, RR.....	175
Abbildung 4-24: Meta-Analyse für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus RCT; Alirocumab _{+mLMT} versus mLMT, RR.....	176
Abbildung 4-25: Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit Todesfolge aus RCT; Alirocumab _{+mLMT} versus mLMT, RR.....	176
Abbildung 4-26: Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen, aus RCT; Alirocumab _{+mLMT} versus mLMT, RR.....	177
Abbildung 4-27: Meta-Analyse für die Gesamtrate kardiovaskulärer unerwünschter Ereignisse aus RCT; Alirocumab _{+mLMT} versus mLMT, RR.....	178
Abbildung 4-28: Patientenfluss der Studie ODYSSEY FH I.....	270
Abbildung 4-29: Patientenfluss der Studie ODYSSEY FH II	284
Abbildung 4-30: Patientenfluss der Studie ODYSSEY HIGH FH	299
Abbildung 4-31: Patientenfluss der Studie ODYSSEY COMBO I.....	312
Abbildung 4-32: Patientenfluss der Studie ODYSSEY COMBO II.....	326
Abbildung 4-33: Patientenfluss der Studie ODYSSEY LONG TERM.....	342
Abbildung 4-34: Patientenfluss der Studie ODYSSEY OPTIONS I.....	358
Abbildung 4-35: Patientenfluss der Studie ODYSSEY OPTIONS II.....	374
Abbildung 4-36: Schematische Darstellung des Studiendesigns von ODYSSEY CHOICE I.....	444
Abbildung 4-37: Meta-Analyse für Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24) aus RCT; Alirocumab _{+mLMT} versus mLMT, LSMD.....	448
Abbildung 4-38: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen (Woche 24), aus RCT; Alirocumab _{+mLMT} versus mLMT, OR	451
Abbildung 4-39: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen (Woche 24), aus RCT; Alirocumab _{+mLMT} versus mLMT, RR.....	451
Abbildung 4-40: Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; Alirocumab _{+mLMT} versus mLMT, RR.....	458
Abbildung 4-41: Meta-Analyse für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus RCT; Alirocumab _{+mLMT} versus mLMT, RR.....	458
Abbildung 4-42: Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen, aus RCT; Alirocumab _{+mLMT} versus mLMT, RR.....	459

Abbildung 4-43: Meta-Analyse für die Gesamtrate kardiovaskulärer unerwünschter
Ereignisse aus RCT; Alirocumab_{+mLMT} versus mLMT, RR..... 459

Abbildung 4-44: Patientenfluss der Studie ODYSSEY CHOICE I..... 473

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABCG8	<i>ATP-Binding Cassette Sub-Family G Member 8</i>
ADA	<i>Anti-Drug-Antikörper</i>
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel Nutzenverordnung
APOE	Apolipoprotein E
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CSR	<i>Clinical Study Report</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EAS	<i>European Atherosclerosis Society</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (<i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EQ-5D	EuroQoL-5Dimensions
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FH	Familiäre Hypercholesterinämie
FI	Fachinformation
GE	Gesamteffektschätzer
<i>gof</i>	<i>Gain of Function</i>
HDL-C	<i>High-Density Lipoprotein</i>
heFH	heterozygote FH
hoFH	homozygote FH
H'g	Hedges'g
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-CoA
HMGCR	HMG-CoA-Reduktase
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HrQoL	<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
IVRS	<i>Interactive Voice Response System</i>
IWRS	<i>Interactive Web Response System</i>
KHK	Koronare Herzkrankheit

KI	Konfidenzintervall
LDL	<i>Low-Density</i> Lipoprotein
LDL-C	LDL-Cholesterin
LDLR	LDL-Rezeptor
LMT	lipidmodifizierende Therapie
LOCF	<i>Last Observation Carried Forward</i>
<i>lof</i>	<i>Loss of Function</i>
Lp(a)	Lipoprotein(a)
LSM	<i>Least Square</i> Mittelwerte
LSMD	<i>Least Square</i> Mittelwertdifferenzen
MACE	<i>Major Adverse Cardiovascular Events</i>
MAR	<i>Missing-at-random</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MMRM	<i>Mixed Effect Model with Repeated Measures</i>
mLMT	maximal tolerierte lipidmodifizierende Therapie
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
NAb	Neutralisierender Antikörper
NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>
OLE	<i>Open-label Extension</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCSK9	Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
QD	täglich
Q2W	alle zwei Wochen
QoL	<i>Quality of Life</i>
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RD	Risikodifferenz
RP	Randomisierte Population
RR	<i>Risk Ratio</i>
SAP	<i>Statistical Analysis Plan</i>
s.c.	subkutan
SD	Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)
SE	Standardfehler (<i>standard error</i>)

SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	<i>System Organ Class</i>
SORT1	Sortilin 1
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TG	Triglyzeride
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschte Ereignisse
UEBI	UE von besonderem Interesse
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	vergleiche
vs.	versus
WHO	<i>World Health Organization</i>
z.B.	Zum Beispiel
zVT	<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

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

Bei der **Intervention** mit Alirocumab handelt es sich um eine subkutane Injektion eines monoklonalen Antikörpers zur Senkung des LDL-C-Spiegels bei erwachsenen Patienten mit Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie.

Die **Patientenpopulation** im Teilanwendungsgebiet A umfasst Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie ihre LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und für die Statine in Frage kommen.

Die **zweckmäßige Vergleichstherapie** für das Teilanwendungsgebiet A lautet „maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung“ (mLMT).

Daraus ergibt sich folgende **Fragestellung**: Welchen Zusatznutzen hat Alirocumab begleitend zu einer Diät und einer Statintherapie - mit oder ohne andere lipidsenkende Therapieprinzipien - im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mLMT bei der Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, die mit einer maximal tolerierbaren Statintherapie ihre LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und für die Statine in Frage kommen, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit) im Rahmen klinischer Studien (RCT)?

Datenquellen

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Alirocumab im Teilanwendungsgebiet A wurden acht zulassungsrelevante Phase-III-Studien (RCT) herangezogen (ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II, ODYSSEY HIGH FH, ODYSSEY LONG TERM, ODYSSEY COMBO I, ODYSSEY COMBO II, ODYSSEY OPTIONS I und ODYSSEY OPTIONS II). Alle Studien sind randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studien im Parallelgruppendesign.

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

Eingeschlossen wurden randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studien mit erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, und die mit Alirocumab gemäß Fachinformation behandelt wurden. Die Vergleichstherapie sollte eine mLMT, definiert als Diät und Statin in maximal tolerierter Dosis oder maximaler Dosis mit oder ohne weitere LMT, sein. In den Studien sollte mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) berichtet sein. Die Studiendauer sollte mindestens 6 Monate betragen. Die Einschlusskriterien sind ausführlich in Tabelle 4-1 dargestellt.

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

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

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

Die Ergebnisse der einzelnen Studien hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab wurden in Abschnitt 4.3.1 in den entsprechenden Unterabschnitten für jeden patientenrelevanten Endpunkt tabellarisch dargestellt und zusammenfassend beschrieben. Da die Studien hinsichtlich der eingeschlossenen Patienten, der Operationalisierung der untersuchten Endpunkte und der statistischen Auswertungen ein einheitliches Design aufwiesen, wurden die Ergebnisse - trotz der teilweise abweichenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie - meta-analytisch zusammengefasst und ausgewertet (Meta-Analysen mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird). Meta-Analysen wurden bei stetigen Endpunkten für die Effektgrößen LS-Means Difference sowie Hedges'g durchgeführt, bei binären Endpunkten für die Effektgrößen Risk Ratio und Odds Ratio. Die Heterogenität der Studienergebnisse wurde anhand der I^2 -Statistik und der Cochran Q-Statistik untersucht.

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In den Studien wurde Alirocumab begleitend zu einer Diät in Kombination mit einem Statin in maximal tolerierter Dosierung mit oder ohne weitere LMT (Alirocumab_{+mLMT}) mit einer mLMT verglichen. Die mLMT konnte operationalisiert sein

- als Placebo_{+mLMT} (Placebo für Alirocumab + Statin in maximal tolerierter Dosierung mit oder ohne weitere LMT) oder
- als Ezetimib_{+mLMT} (Ezetimib + Statin in maximal tolerierter Dosierung mit oder ohne weitere LMT) oder
- als Statin_{mLMT} (Statin in maximaler Dosierung mit oder ohne weitere LMT).

Die verschiedenen Komparatoren wurden immer begleitend zu einer Diät eingesetzt.

Es wurden Ergebnisse zu den Endpunkten Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit dargestellt. Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität direkt liegen noch nicht vor¹.

Morbidität

Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse

Der Endpunkt „Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse“ wurde in der Studie ODYSSEY LONG TERM post-hoc anhand der Sicherheitsdaten ausgewertet. Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt aus vier Ereignissen (MACE, *major adverse cardiovascular events*): Tod infolge KHK, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall sowie Krankenhausaufenthalt infolge einer instabilen Angina pectoris.

In der ODYSSEY LONG TERM-Studie traten nach 18 Monaten Behandlungsdauer bei 1,7 % der Patienten mit Alirocumab_{+mLMT} und bei 3,3 % der Patienten mit Placebo_{+mLMT} MACE auf (RR [95 % KI]: 0,53 [0,310; 0,898]). Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 47 %. Dieser Unterschied kommt vor allem durch das seltenere Auftreten von tödlichen Ereignissen infolge KHK (RR [95 % KI]: 0,29 [0,085; 0,989]) und nicht-tödlichen Myokardinfarkten (RR [95 % KI]: 0,40 [0,198; 0,791]) unter Alirocumab_{+mLMT} im Vergleich zu Placebo_{+mLMT} zustande. Das Schlaganfallrisiko und die Häufigkeit von instabiler Angina pectoris werden durch die Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} nicht signifikant beeinflusst.

Änderung des LDL-C-Wertes

In allen Studien zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} gegenüber der mLMT hinsichtlich des Ausmaßes der LDL-C-Senkung nach 24 und 52 Wochen.

Der Gesamteffektschätzer über alle Studien zeigte nach 24 Wochen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Alirocumab_{+mLMT} und der mLMT (LSMD [95% KI] in Bezug auf die LDL-C-Reduktion: -41,60 % [-50,96; -32,25]). Das Ergebnis konnte auch für die Beobachtungszeit von 52 Wochen bestätigt werden; hier zeigte der Gesamteffektschätzer über alle Studien einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Alirocumab_{+mLMT} und

¹ Im Rahmen des Endpunkts „Sicherheit“ werden auch unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge erfasst, die sowohl einzeln dargestellt als auch meta-analytisch zusammengefasst werden und somit indirekt auch dem Endpunkt „Mortalität“ zugeordnet werden können.

der mLMT (LSMD [95% KI]: -48,56 % [-60,42; -36,69]), der einem sehr großen, klinisch relevanten Effekt (definiert durch $H'g < -1,3$) von Alirocumab_{+mLMT} im Vergleich zur mLMT ($H'g$ [95% KI] p-Wert: -1,54 [-1,93; -1,15] <0,001) in Bezug auf die LDL-C Reduktion entspricht.

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

In allen Studien zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} gegenüber der mLMT hinsichtlich des Anteils der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte nach 24 und 52 Wochen erreicht haben.

Der Gesamteffektschätzer über alle Studien zeigt nach 24 Wochen – unabhängig von der Definition der mLMT – sowohl für das OR als auch für das RR einen statistisch signifikanten Effekt zu Gunsten der Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} bezüglich der LDL-C-Zielwerterreichung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings besteht eine erhebliche statistische Heterogenität und die Studien sollten nicht meta-analytisch zusammengefasst werden. Der Vergleich von Alirocumab_{+mLMT} mit Placebo_{+mLMT} zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil von Alirocumab_{+mLMT} bezüglich der LDL-C-Zielwerterreichung sowohl bei Betrachtung des OR (55,22 [31,35; 97,29]) als auch des RR (11,47 [8,09; 16,27]). Der Vergleich von Alirocumab_{+mLMT} mit Ezetimib_{+mLMT} zeigt für das OR ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil von Alirocumab_{+mLMT} bezüglich des Erreichens der LDL-C-Zielwerte (OR [95% KI]: 4,81 [2,74; 8,43]). Der Vergleich von Alirocumab_{+mLMT} mit Statin_{mLMT} zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von Alirocumab_{+mLMT} bezüglich des Erreichens der LDL-C-Zielwerte, sowohl für das OR (12,28 [2,41; 62,46]) als auch für das RR (2,44 [1,00; 5,93]).

Insgesamt erweist sich der Vorteil von Alirocumab_{+mLMT} als unabhängig von der Definition der mLMT und kann mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit belegt werden.

Dies wird auch durch das Ergebnis der Auswertung nach 52 Wochen bestätigt. Die Gesamteffektschätzer für das OR und RR über alle Studien zeigen – unabhängig von der Definition der mLMT – einen positiven und statistisch signifikanten Effekt der Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} bezüglich des Erreichens der LDL-C-Zielwerte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mLMT (OR [95% KI]: 36,58 [8,64; 154,87] und RR [95% KI]: 9,16 [2,91; 28,91]).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Hypercholesterinämie ist eine asymptomatische, oft über Jahrzehnte fortschreitende chronische Erkrankung, deren Auswirkungen für die Patienten erst bei Eintritt eines kardiovaskulären Ereignisses spürbar werden. Aufgrund des fehlenden subjektiven Krankheitserlebens bei Patienten mit Hypercholesterinämie existiert kein validiertes, krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für diese Indikation. Daher wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des generischen Instruments EQ-5D erhoben; ein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} und der mLMT auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität war jedoch nicht zu erwarten. Der Gesamteffektschätzer über alle Studien –

unabhängig von der Definition der mLMT – zeigte nach 24 Wochen keinen signifikanten Unterschied zwischen Alirocumab und der mLMT bei hoher Homogenität zwischen den Studien. Nach 52 Wochen konnte diese Einschätzung bestätigt werden, wobei die Studien aufgrund einer nachgewiesenen Heterogenität nicht meta-analytisch zusammengefasst werden konnten. Bei Betrachtung der Einzelstudien zeigte lediglich die Studie COMBO I einen signifikanten Vorteil von Placebo_{+mLMT} im Vergleich zu Alirocumab_{+mLMT} (LSMD [95% KI]: -0,060 [-0,110; -0,010] bzw. H_g [95% KI]: -0,31 [-0,56;-0,05]). Es handelt sich dabei jedoch um einen kleinen Effekt, der auch mit Blick auf die übrigen Studien als klinisch irrelevant einzuschätzen ist.

Zusammenfassend ist keine unterschiedliche Wirkung von Alirocumab_{+mLMT} im Vergleich zur mLMT in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzuleiten.

Sicherheit

Die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE) in den einzelnen Studien waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Meta-Analyse über alle Studien – unabhängig von der Definition der mLMT – bestätigt bei hoher Homogenität, dass es bei Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} versus mLMT keinen Unterschied hinsichtlich der Gesamtrate der UE gibt (RR [95% KI]: 0,99 [0,96; 1,02]).

Schwerwiegende UE (SUE) traten insgesamt selten auf. Die Gesamtraten der SUE in den einzelnen Studien waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Meta-Analyse über alle Studien bestätigt bei hoher Homogenität, dass es bei Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} versus mLMT keinen Unterschied hinsichtlich der Gesamtrate der SUE gibt (RR [95% KI]: 0,97 [0,85; 1,12]).

Die Rate der unerwünschten Ereignisse mit Todesfolge war sehr gering. Todesfälle betrafen hauptsächlich Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko in der Anamnese, und kardiovaskuläre Ereignisse waren demzufolge auch die häufigste Todesursache. Der Gesamteffekt über alle Studien zeigt einen signifikanten Vorteil für Alirocumab_{+mLMT} gegenüber der mLMT hinsichtlich der Rate der UE mit Todesfolge bei unbedeutender Heterogenität (RR [95% KI]: 0,43 [0,21; 0,86])². Insgesamt müssen diese Daten aber aufgrund der geringen Ereignisraten zurückhaltend interpretiert werden.

Die Rate der unerwünschten Ereignisse, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führten, war gering und die Raten waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Meta-Analyse über alle Studien – unabhängig von der Definition der mLMT – bestätigt bei hoher Homogenität, dass es bei Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} versus mLMT keinen Unterschied hinsichtlich der UE, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen, gibt (RR [95% KI]: 1,12 [0,87; 1,43]).

² Zu beachten ist, dass die metaanalytische Zusammenfassung (Gesamteffekt) bezüglich der Rate der UE mit Todesfolge die Ereignisse der Studie LONG TERM beinhaltet, die bereits in den Endpunkt „Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse“ (Morbidität) eingegangen sind.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) waren schwerwiegende oder nicht-schwerwiegende UE, die in den Studienprotokollen präspezifiziert waren und gesondert dokumentiert wurden. Diese wurden unter anderem im Hinblick auf einen möglichen Zusammenhang zwischen sehr niedrigen LDL-C-Werten und bestimmten unerwünschten Ereignissen, wie neurologischen oder neurokognitiven Ereignissen, betrachtet. Bei der Auswertung der UEBI zeigte sich kein Unterschied in der Inzidenz von neurologischen oder neurokognitiven Ereignissen (auch nicht in der Subpopulation der Patienten mit LDL-C-Werten < 25 mg/dl), Leberschäden oder hämolytischer Anämie. Insgesamt traten diese Ereignisse sehr selten oder gar nicht auf. UEBI, die bei Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} geringfügig häufiger auftraten als bei den Patienten der Kontrollgruppen, waren lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, allergische Reaktionen und ophthalmologische Symptome. Die meisten Ereignisse waren von mildem oder moderatem Verlauf. Es wurden keine Sicherheitsrisiken in Bezug auf ophthalmologische Symptome im Zusammenhang mit der Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} identifiziert. Das Auftreten von lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle sowie das Auftreten von allergischen Reaktionen in Form von Pruritus (Juckreiz) wurden als potentielle Nebenwirkungen von Alirocumab in die Fachinformation aufgenommen [1].

Bei der Gesamtrate der kardiovaskulären Ereignisse³ ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den einzelnen Studien. Auch die Meta-Analyse über alle Studien zeigt bei unbedeutender Heterogenität der Studien, dass es keinen Unterschied mit Alirocumab_{+mLMT} versus mLMT hinsichtlich der Gesamtrate kardiovaskulärer unerwünschter Ereignisse gibt (RR [95% KI]: 1,00 [0,73; 1,37]).

Zusammenfassend kann von einem vergleichbaren Nebenwirkungsprofil von Alirocumab_{+mLMT} und der Vergleichstherapie mLMT ausgegangen werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Morbidität

Die Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} führt zu einer deutlichen und im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, der maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung, bisher nicht erreichten Verbesserung des therapie relevanten Nutzens gemäß § 5 Abs. 7 Satz 2 der AM-NutzenV bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie.

Insbesondere führt Alirocumab_{+mLMT} zu einer deutlichen Verminderung der Krankheitslast durch eine ausgeprägte und klinisch relevante Verringerung von kardiovaskulären Ereignissen

³ Es ist zu beachten, dass sich die Endpunkte „Gesamtrate der kardiovaskulären Ereignisse“ (Sicherheit von Alirocumab) und „Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse“ (Verbesserung der Morbidität durch Alirocumab) in der Zielsetzung und Operationalisierung voneinander unterscheiden. Die Operationalisierung der Gesamtrate der kardiovaskulären Ereignisse im Rahmen der Sicherheitsauswertung von Alirocumab umfasste mehr Ereignisse (Herzinsuffizienz mit Krankenhausaufenthalt, koronare Revaskularisation) als die Definition der MACE (siehe oben). Somit sind die Ergebnisse nicht miteinander vergleichbar.

(MACE, *major adverse cardiovascular events*: Tod infolge KHK, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall sowie Krankenhausaufenthalt infolge einer instabilen Angina pectoris), die als schwerwiegende kausale Folgekomplikationen eines erhöhten LDL-C-Wertes belegt sind (vgl. Abschnitt 4.2.5.2).

Auch in den Endpunkten, die sich auf die Reduktion der LDL-C-Werte sowie die Erreichung der LDL-C-Zielwerte in Abhängigkeit des bereits vorhandenen kardiovaskulären Risikos beziehen, zeigte Alirocumab_{+mLMT} eine deutliche Überlegenheit gegenüber der mLMT. Somit führt eine Behandlung mit Alirocumab zu einer deutlichen Verbesserung nicht schwerwiegender Symptome (LDL-C).

Gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV ergibt sich für den Endpunkt Morbidität aufgrund der festgestellten Vermeidung schwerwiegender Folgekomplikationen und der damit verbundenen spürbaren Linderung der Erkrankung sowie der Vermeidung nicht schwerwiegender Symptome ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mLMT.

Lebensqualität

Da es sich bei der Hypercholesterinämie um eine asymptomatische Erkrankung ohne subjektives Krankheitserleben handelt, ist eine signifikante Auswirkung der Behandlung mit Alirocumab auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität unwahrscheinlich. Erwartungsgemäß konnte kein klinisch relevanter Unterschied zwischen Alirocumab_{+mLMT} und der zweckmäßigen Vergleichstherapie mLMT abgeleitet werden. Somit ist für den Endpunkt Lebensqualität **ein Zusatznutzen nicht belegbar**.

Sicherheit

Alirocumab ist in Bezug auf die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse, der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, der Therapieabbrüche wegen unerwünschten Ereignisse sowie in Bezug auf die Gesamtraten kardiovaskulärer Ereignisse⁴ mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie mLMT vergleichbar. Bezüglich der unerwünschten Ereignisse mit Todesfolge zeigte die meta-analytische Zusammenfassung der Studien einen günstigen Effekt von Alirocumab im Vergleich zur zVT von beträchtlichem Ausmaß. Aufgrund der geringen Ereignisraten ist dieses Ergebnis jedoch zurückhaltend zu interpretieren. Als Ereignisse, die möglicherweise mit Alirocumab in Verbindung stehen und die deshalb als potentielle Nebenwirkungen in die Fachinformation aufgenommen wurden, gelten lokale Reaktionen an der Injektionsstelle und allergische Reaktionen. Diese Ereignisse traten jedoch insgesamt eher selten auf, hatten temporären Charakter und waren nicht schwerwiegend.

⁴ Es ist zu beachten, dass sich die Endpunkte „Gesamtrate der kardiovaskulären Ereignisse“ (Sicherheit von Alirocumab) und „Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse“ (Verbesserung der Morbidität durch Alirocumab) in der Zielsetzung und Operationalisierung voneinander unterscheiden. Die Operationalisierung der Gesamtrate der kardiovaskulären Ereignisse im Rahmen der Sicherheitsauswertung von Alirocumab umfasste mehr Ereignisse (Herzinsuffizienz mit Krankenhausaufenthalt, koronare Revaskularisation) als die Definition der MACE (siehe oben). Somit sind die Ergebnisse nicht miteinander vergleichbar.

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die ODYSSEY-Studien wurden weltweit durchgeführt; in drei Studien war Deutschland mit Studienzentren an der Durchführung beteiligt. Die Studienpopulation bestand in allen eingeschlossenen Studien zu über 80 % aus weißen (hellhäutigen) Studienteilnehmern.

In allen Studien wird die laut Fachinformation relevante Zielpopulation durch die Studienpopulation abgebildet: Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie die LDL-C-Ziele nicht erreichen. Die betrachteten LDL-C-Zielwerte entstammen europäischen Leitlinien und sind somit auch für den deutschen Versorgungsalltag relevant [2, 3]. Art und Umfang der Vor- bzw. Hintergrundtherapien, welche die Patienten begleitend zu einer Diät in den einzelnen Studien erhalten haben, decken das in Deutschland übliche Spektrum der medizinischen Versorgung bei Dyslipidämien ab. Statine sind bei dieser Patientenpopulation das Mittel der ersten Wahl zur medikamentösen LDL-C-Senkung und werden meist in einer mittleren Dosierung gegeben. Bei unzureichender LDL-C-Senkung kann das Statin (d.h. der Wirkstoff) gewechselt werden bzw. die Statindosis entsprechend erhöht werden. Bei Patienten, die mit einer Statin-Monotherapie in hoher bzw. maximaler Dosierung keine ausreichende LDL-C-Senkung erreichen, kann diese mit weiteren oralen LMT (z.B. Ezetimib, Anionenaustauscher, Fibrate) kombiniert werden.

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

Zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit ergibt sich für Alirocumab ein **beträchtlicher Zusatznutzen**. Es konnte bezüglich einzelner Endpunkte der Morbidität – die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse, die Erreichung der LDL-C-Zielwerte und die relative LDL-C-Senkung – ein beträchtlicher Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mLMT abgeleitet werden. Die Daten zu den Endpunkten Lebensqualität und Sicherheit zeigen keinen Unterschied zwischen Alirocumab und der mLMT.

Bezüglich des Endpunkts „Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse“ liegt eine Studie vor, die auf Endpunktebene - aufgrund der post-hoc Durchführung der Auswertung - ein hohes Verzerrungspotential aufzeigt. Daher wird hier die qualitative Ergebnissicherheit lediglich mit einem Anhaltspunkt bewertet. Für alle übrigen Endpunkte liegen acht Phase-III-Studien vor, welche der Evidenzstufe Ib entsprechen und die für eine meta-analytische Zusammenfassung geeignet sind. Für alle Studien kann von einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen werden. Die qualitative Ergebnissicherheit wird somit als Beleg bewertet.

Zusammenfassend ergibt sich im Teilanwendungsgebiet A für Alirocumab im Vergleich zur mLMT ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie mit oder ohne weitere Lipidsenker ihre LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, und für die Statine in Frage kommen.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Das vorliegende Modul 4A bezieht sich auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab (Praluent®) zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer (heterozygot familiärer und nicht-familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie in Kombination mit einem Statin oder einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie ihre LDL-C-Zielwerte nicht erreichen (**Patientenpopulation**) [1]. Gemäß G-BA Beratungsgespräch handelt es sich dabei um Patienten, für die Statine in Frage kommen [4].

Die **Intervention** Alirocumab ist ein monoklonaler Antikörper, der als Injektionslösung (Fertigpen oder Fertigspritze⁵) alle zwei Wochen in einer Wirkstärke von 75 mg bzw. 150 mg subkutan verabreicht wird. Gemäß Fachinformation **muss** Alirocumab im Teilanwendungsgebiet A begleitend zu einer Diät und einem Statin mit oder ohne anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien verabreicht werden [1].

⁵ In Deutschland wird Alirocumab lediglich als Injektionslösung in einem Fertigpen in den Verkehr gebracht.

Die **zweckmäßige Vergleichstherapie** (zVT) für Teilanwendungsgebiet A gemäß G-BA-Beratung (2015-B-017) vom 15. April 2015 lautet „maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung“ (mLMT) [4].

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

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

Welchen Zusatznutzen hat Alirocumab begleitend zu einer Diät und einer Statintherapie mit oder ohne anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mLMT bei der Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie ihre LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und für die Statine in Frage kommen, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (Morbidität, HrQoL, Sicherheit) im Rahmen von RCT?

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

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

		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Patientenpopulation	1	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen.	Population nicht wie definiert	Es handelt sich dabei um die Patientenpopulation im Teilanwendungsgebiet A
Intervention	2	Alirocumab (Wirkstärke 75 mg oder/und 150 mg alle zwei Wochen, subkutan) begleitend zu einer Diät in Kombination mit einem Statin mit oder ohne andere lipidsenkenden Therapien	Intervention nicht wie definiert	Es handelt sich dabei um die empfohlene Dosierung sowie Kombinationsbehandlung laut Fachinformation (FI) von Alirocumab [1]
Vergleichstherapie	3	Maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung	Vergleichstherapie nicht wie definiert	Es handelt sich dabei um die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Beratungsgespräch vom 15.04.2015 (2015-B-017) [4]
Endpunkte	4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wurde berichtet	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet	Entsprechend 5. Kapitel § 3 Nr. 1 VerfO G-BA sind patientenrelevante Endpunkte u.a. Verbesserung des Gesundheitszustands (Morbidität), die Verringerung von Nebenwirkungen (Sicherheit) oder einer Verbesserung der Lebensqualität.
Studientyp	5	Die Studie ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie.	Studie ist keine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie.	Die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der höchsten Evidenz.
Studiendauer	6	Die Studiendauer der Studie beträgt ≥ 6 Monate	Die Studiendauer ist nicht wie definiert	Es handelt sich bei der Hypercholesterinämie um eine chronische Erkrankung mit einer dauerhaften Medikation.
Publikationstyp	7	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar	Review, Abstract, Kongress-Poster	Die Kriterien des CONSORT Statements sind zu erfüllen, um eine Einschätzung der Studienergebnisse zu ermöglichen (siehe Anforderungen der VerfO)

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

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

Für jede Datenbank wurde eine adaptierte Suchstrategie formuliert, die in Anhang 4-A detailliert beschrieben ist. Für die Suche wurden Synonyme des zu bewertenden Arzneimittel Alirocumab als Freitext- oder ggf. als MeSH-Begriffe verwendet. Eine Einschränkung auf die Indikation wurde nicht vorgenommen, um eine möglichst breite Suche zu gewährleisten.

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in 0 zu dokumentieren.

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

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

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

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)⁶. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁷ bzw. STROBE-Statements⁸ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

⁶ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

⁷ 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.

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

Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

Patientencharakteristika

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

Patientencharakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Rasse
- Gewicht
- BMI
- Anteil der Patienten mit heFH

Krankheitsgeschichte

- Zeit bis zur Diagnose der Hypercholesterinämie
- Jeglicher kardiovaskulärer Risikofaktor
- Koronare Herzkrankheit (KHK) (wie Herzinfarkt, instabile Angina pectoris)
- KHK-Risikoäquivalente (wie ischämischer Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Niereninsuffizienz)
- Kategorisierung des kardiovaskulären Risikos gemäß Einschlusskriterien (sehr hohes Risiko / hohes Risiko)

Die LDL-C-Ausgangswerte zu Studienbeginn werden in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 dargestellt. Die Ausgangswerte bezüglich der Stratifizierungsfaktoren werden im Rahmen der Subgruppenanalysen dargestellt.

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Nutzenbewertung von Alirocumab im Teilanwendungsgebiet A wurden Endpunkte bezüglich Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit untersucht. Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität direkt liegen noch nicht vor.⁹ Im Folgenden wird die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte beschrieben und die Validität der verwendeten Messinstrumente zur Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität diskutiert.

Endpunkte zur Morbidität

Endpunkt „LDL-C-Senkung“¹⁰

Das primäre Behandlungsziel bei der Therapie von Hypercholesterinämie-Patienten ist die Verhinderung von kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität durch die Senkung der erhöhten LDL-C-Serumspiegel [2, 3, 5]. Dementsprechend akzeptiert auch die EMA bei der Zulassung neuer LMT für Patienten mit Hypercholesterinämie die Senkung des LDL-C als primären Wirksamkeitsendpunkt [6].

LDL-C spielt als kausaler Faktor der Atherosklerose eine zentrale Rolle bei der Entstehung pathologischer Gefäßveränderungen, die zur Bildung atherosklerotischer Plaques und über eine schrittweise Gefäßverengung bis hin zum vollständigen Gefäßverschluss führen können. Kommt es zu einer hochgradigen Gefäßverengung oder zu einem Verschluss infolge einer Thrombenbildung nach einer Plaqueruptur, können die Folgen – je nach betroffener Arterie – kardiovaskuläre Ereignisse, wie Herzinfarkt, Schlaganfall, Aortenaneurysma oder arterielle Verschlusskrankheit der Extremitäten sein (siehe Abschnitt 3.2, Modul 3A). Die positive Korrelation zwischen hohen Cholesterin- und insbesondere hohen LDL-C-Konzentrationen im Blut und dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ist seit Jahrzehnten bekannt und

⁹ Im Rahmen des Endpunkts „Sicherheit“ werden unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge erfasst, die sowohl einzeln dargestellt als auch meta-analytisch zusammengefasst werden und indirekt auch dem Endpunkt „Mortalität“ zugeordnet werden können.

¹⁰ Zur Beschreibung des Endpunkts „LDL-C-Senkung“ wurde eine strukturierte Literaturrecherche im März 2015 durchgeführt und im August 2015 aktualisiert. Dabei wurde in der Datenbank MEDLINE mit der Suchoberfläche PubMed nach systematischen Reviews und Meta-Analysen mit Hilfe folgender Suchbegriffe gesucht: (hypercholesterolemia OR hyperlipoproteinemia type II OR cholesterol) AND ((vascular OR cardiovascular OR coronary OR myocardial) AND (event* OR disease* OR morbidity OR mortality OR infarction)) AND (therapy OR statin* OR ezetimibe OR bile acid sequestrant* OR pcsk9 inhibitor* OR lipid lowering) OR (ileal surgery OR ileal bypass) OR (polymorphism* OR mendelian). Nicht berücksichtigt wurden

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

wurde durch Studien zur Pathophysiologie [7], epidemiologischen Studien [8, 9], genetische Studien [10-12] sowie durch zahlreiche Meta-Analysen klinischer Studien (RCT) [13-20] hinreichend belegt.

Die Ursachen für Hypercholesterinämien sind neben einer falschen Ernährung und mangelnder Bewegung häufig auch genetische Faktoren. Durch genomweite Assoziationsstudien konnte eine Vielzahl von genetischen Loci identifiziert werden, die mit erhöhten oder verringerten LDL-C-Werten assoziiert sind. Darunter befindet sich eine Reihe von Genen, deren Rolle bei der Regulation des Lipidstoffwechsels bekannt ist [21]. Am häufigsten ist bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) das LDL-Rezeptor-Gen von Mutationen betroffen; so sind beispielsweise mehr als 1700 Mutationen bekannt [22], die zu einer Beeinträchtigung der Funktion des LDL-Rezeptors und dadurch zu erhöhten LDL-C-Spiegeln führen und mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert sind. Auch Mutationen des PCSK9-Gens, die mit einer gesteigerten PCSK9-Aktivität einhergehen (*gain-of-function*-Mutation), führen zu erhöhten LDL-C-Spiegeln und dadurch zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei den betroffenen FH-Patienten [23] (siehe Abschnitt 3.2, Modul 3A).

Mendelsche Randomisierungsstudien

In den letzten Jahren konnte durch Mendelsche Randomisierungsstudien und Meta-Analysen belegt werden, dass genetische Polymorphismen, die mit lebenslang erniedrigten LDL-C-Werten assoziiert sind, mit einem verringerten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einhergehen [10-12, 24]. So zeigten Linsel-Nitschke et al., dass homozygote Träger einer genetischen Variante des LDL-Rezeptors, die mit einer Reduktion des LDL-C-Spiegels um 7,35 mg/dl assoziiert ist, ein um 18 % verringertes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen haben [12]. Ference et al. untersuchten den Einfluss genetischer Polymorphismen in sechs verschiedenen Genen (neben PCSK9 auch LDLR, SORT1, HMGCR, ABCG8 und APOE) auf die LDL-C-Serumkonzentration und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse [11]. Die untersuchten genetischen Varianten waren mit einer Senkung des LDL-C um 2,6 – 16,7 mg/dl sowie einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos um 6 – 28 % assoziiert. Der Zusammenhang zwischen LDL-C-Senkung und kardiovaskulärer Risikoreduktion war log-linear, mit einer Risikoreduktion von etwa 55 % pro mmol/l (38,7 mg/dl) LDL-C-Senkung. Der Befund, dass sich das Ausmaß der klinischen Risikoreduktion proportional zum Ausmaß der LDL-C-Senkung verhält, wurde auch in weiteren Studien bestätigt. So untersuchten Ference et al. auch den Einfluss genetischer Polymorphismen des HMG-CoA-Reduktase-Gens und des NPC1L1-Gens auf das kardiovaskuläre Risiko [10]. Dies ist von besonderer Bedeutung, da es sich bei dem Enzym HMG-CoA-Reduktase um den Angriffspunkt der Statine und bei dem Steroltransporter NPC1L1 um den Angriffspunkt von Ezetimib handelt (zum Wirkmechanismus der LDL-C-senkenden Arzneimittel vgl. Modul 2, Abschnitt 2.1.2). In der Studie zeigte sich, dass Polymorphismen beider Gene, die zu einer jeweiligen Reduktion des LDL-C um 2,4 – 2,9 mg/dl führen, das Risiko für Myokardinfarkt oder kardiovaskulären Tod um etwa 5 % senken. Bei einer Kombination dieser Polymorphismen kommt es zu einem additiven Effekt auf die LDL-C-Konzentration und das kardiovaskuläre Risiko.

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

Die Pathogenese von kardiovaskulären Ereignissen ist ein über Jahrzehnte langsam fortschreitender Prozess. Aus diesem Grund führen genetisch bedingte, lebenslang niedrige LDL-C-Werte zu einer deutlich stärkeren Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse als eine LDL-C-Senkung durch medikamentöse Interventionen, die meist erst im fortgeschrittenen Alter begonnen wird [11]. Dennoch konnte die Risikoreduktion durch Senkung des LDL-C auch in unterschiedlichsten Interventionsstudien nachgewiesen werden.

Medikamentöse Interventionsstudien

Derzeit laufen klinische Studien, die die Senkung des kardiovaskulären Risikos durch PCSK9-Inhibitoren untersuchen. Eine erste Meta-Analyse der Phase-II- und -III-Studien von Alirocumab und Evolocumab deutet bereits auf eine Reduktion der Mortalität und der Inzidenz von Myokardinfarkten bei Patienten, die mit einem der beiden Antikörper behandelt wurden, hin [25]. Die Behandlung mit den monoklonalen anti-PCSK9-Antikörpern führte zu einer mittleren Differenz in der prozentualen LDL-C-Senkung gegenüber den Vergleichstherapien von -47,49 % (95 % KI, [-69,64 %; -25,35 %]; p-Wert < 0.001) und einer signifikanten Reduktion der Myokardinfarktrate (OR, 0,49 [KI, 0,26; 0,93]; p-Wert = 0,030) sowie tendenziell zu einer Verringerung der kardiovaskulären Mortalität (OR, 0,50 [KI, 0,23; 1,10]; p-Wert = 0,084). Die Heterogenität der meta-analytisch zusammengefassten Studien war gering. Die größte der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien ist die ODYSSEY LONG TERM-Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit einer Behandlung von Hypercholesterinämie-Patienten mit Alirocumab in Kombination mit einer maximal tolerierten Statintherapie mit oder ohne weitere LMT vergleicht. Für diese Studie wurde zusätzlich eine Post-hoc-Analyse zum Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen nach 78 Wochen Behandlung durchgeführt, in der ein kombinierter Endpunkt aus Tod infolge koronarer Herzkrankheit, Myokardinfarkt, Schlaganfall sowie instabiler Angina pectoris mit Hospitalisierung ausgewertet wurde [26]. Dabei zeigte sich durch die Behandlung mit Alirocumab eine signifikante Reduktion der Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen um nahezu 50 %, bei einer mittleren Differenz in der prozentualen LDL-C-Senkung von 62 % (Details siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Auch in den OSLER-1- und -2-Studien mit Evolocumab, die nicht in die oben genannte Meta-Analyse von Navarese et al. einbezogen wurden, konnte eine ähnliche kardiovaskuläre Risikoreduktion beobachtet werden [27]. Bei den OSLER-Studien handelt es sich um einjährige *Open-label*-Extensionsstudien, in denen unerwünschte Ereignisse als primärer Endpunkt erhoben wurden. Dabei zeigte sich ebenfalls eine Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse durch Behandlung mit Evolocumab um etwa 50 %, bei einer

mit Alirocumab vergleichbaren mittleren Differenz in der prozentualen LDL-C-Senkung gegenüber Standardtherapie von 61 %.

Vor allem für die Statintherapie gibt es inzwischen breite gesicherte Evidenz für den linearen Zusammenhang zwischen LDL-C-Senkung und kardiovaskulärem Risiko [13-20]. So wurde in verschiedenen Meta-Analysen der *Cholesterol Treatment Trialist Collaboration* (CTTC) nachgewiesen, dass eine LDL-C-Senkung durch Statine um 1 mmol/l (38,7 mg/dl) zu einer relativen Risikoreduktion der Inzidenz von vaskulären Ereignissen von etwa 21 % führt (vgl. Abbildung 4-1; schwarze Gerade) [13, 14].

Das hier verwendete lineare Regressionsmodell liefert eine Gerade (mit angenommenen Nulldurchgang), von der die relative Risikoreduktion je nach LDL-C-Reduktion abzuschätzen ist. Die Datenpunkte der einzelnen Studien suggerieren jedoch den häufig diskutierten, sigmoiden (S-förmigen) Verlauf des Zusammenhangs zwischen LDL-C-Senkung und Risikoreduktion. Ein flacher Anstieg bei geringer LDL-C-Senkung sowie eine Abflachung bei einer sehr hohen LDL-C-Senkung spiegelt auch die Behandlungsrealität wieder, da eine mehr als 100%-ige Reduktion der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse unmöglich ist. Auf Basis der Annahme eines sigmoiden Zusammenhangs führte Sanofi nichtlineare Regressionen mit den Funktionen *tangens hyperbolicus* (grüne Kurve) und *arcus tangens* (rote Kurve) sowie eine lineare Regression (blaue Gerade) jeweils ohne angenommenen Nulldurchgang durch, die ebenfalls in Abbildung 4-1 dargestellt sind [28].¹¹ Die gewichtete Summe der Abweichungsquadrate ist bei den sigmoiden Modellen *tangens hyperbolicus* (9,2203) und *arcus tangens* (9,1149) geringer als bei dem linearen Modell (10,5809), was für die Anwendung eines sigmoiden Modells spricht. Auch mit den sigmoiden Modellen liegt bei einer LDL-C-Senkung von 1 mmol/l die relative Risikoreduktion der Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen bei ca. 21 %. Somit bleibt der generelle Zusammenhang zwischen kardiovaskulärem Risiko und LDL-C-Senkung bestehen. Die Modelle zeigen einen möglichen nachvollziehbaren Zusammenhang von LDL-C-Senkung und kardiovaskulärer Risikoreduktion.

¹¹ In der Publikation von Baiget et. al sind zwar die Mittelwertdifferenzen für LDL-C auf Studienebene zu finden, nicht aber die relative Risikoreduktion der einzelnen Studien für kardiovaskuläre Ereignisse, so dass diese zusammen mit den zugehörigen Standardfehlern durch Digitalisierung der Grafik gewonnen werden mussten.

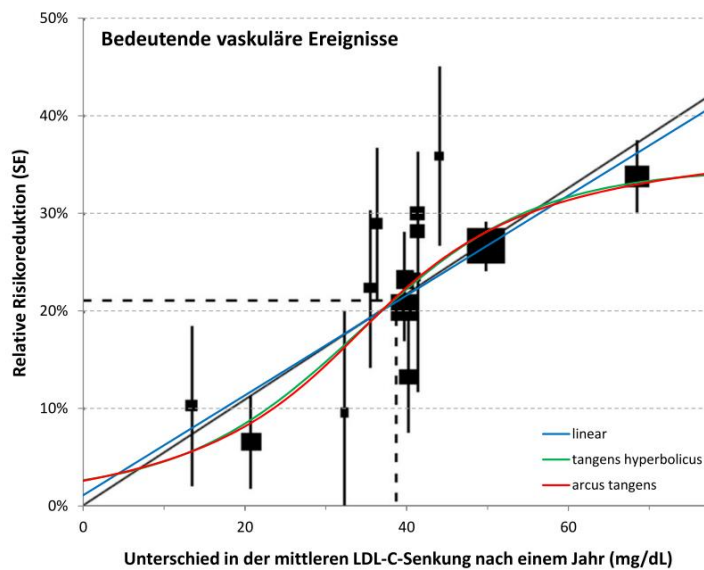


Abbildung 4-1: Relative Risikoreduktion der Inzidenz vaskulärer Ereignisse¹² durch die Senkung von LDL-C durch Statine (modifiziert nach [14])

Zusammenfassend handelt es sich bei den sigmoiden Kurven um geeignete Modellanpassungen zur Darstellung des Zusammenhangs von LDL-C-Senkung und kardiovaskulärer Risikoreduktion. Die Kurven verlaufen, obwohl nicht methodisch erzwungen, nahezu durch den Nullpunkt, so dass der positive Effekt auf die Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse fast ausschließlich durch die LDL-C-Senkung zu erklären ist. Die eventuell zusätzlich auftretenden, sogenannten pleiotropen Effekte der Statine, wie eine immunmodulatorische Wirkung oder eine Beeinflussung der Funktion der Endothelien, könnten zwar ebenfalls einen Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko haben. Sie spielen aber offenbar nur eine untergeordnete Rolle bei der Senkung des kardiovaskulären Risikos, denn die Analyse zeigt, dass bei der Risikoreduktion durch Statine die LDL-C-senkende Wirkung ausschlaggebend ist. Im Bereich sehr geringer LDL-C-Senkung durch Statine ist nur eine sehr geringe oder keine Risikoreduktion zu erwarten (vgl. Abbildung 4-1). Die im Rahmen des Phase-III-Programms von Alirocumab beobachteten mittleren Differenzen in der absoluten LDL-C-Senkung durch Alirocumab liegen eher im Bereich mit „steilerem“ Anstieg bzw. im Bereich der wieder abflachenden Kurve (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.2), sodass angenommen werden kann, dass eine Behandlung mit Alirocumab in einer deutlichen Risikoreduktion resultiert.

Die bei Baigent et al. beobachtete Risikoreduktion ist unabhängig vom Alter und Geschlecht der Patienten sowie unabhängig von vorausgegangenen kardiovaskulären Ereignissen oder dem Vorliegen von Komorbiditäten wie Diabetes mellitus [15]. Die Beziehung zwischen LDL-C-Senkung und kardiovaskulärer Risikoreduktion besteht sowohl bei hohen als auch bei

¹² Vaskuläre Ereignisse sind definiert als tödlicher und nicht-tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall sowie koronare Revaskularisation.

niedrigen LDL-C-Ausgangswerten, so dass auch bei Patienten mit einem geringeren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse eine Senkung des LDL-C zu einer weiteren Risikoreduktion führt [16]. Alle Meta-Analysen zeigen, dass das kardiovaskuläre Risiko umso stärker sinkt, je tiefer die LDL-C-Serumkonzentration gesenkt wird. Dies gilt auch auf patientenindividueller Ebene [19, 20]. In der SATURN-Studie konnte des Weiteren nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit symptomatischer koronarer Herzkrankheit durch eine starke Senkung des LDL-C unter den Zielwert von 70 mg/dl mit einer Hochdosis-Statintherapie eine signifikante Abnahme der Größe der atherosklerotischen Plaques erreicht werden kann [29]. Das bedeutet, die Senkung des LDL-C unter 70 mg/dl führt nicht nur zu einer verlangsamten Progression der Atherosklerose, sondern zu einer Regression der pathologischen Gefäßveränderungen. Bei ausreichend starker Verringerung der LDL-C-Serumkonzentration ist der Prozess der Atherosklerose also reversibel. Dieser Befund konnte auch durch die Meta-Analyse von Gao et al. bestätigt werden [30].

Die Ezetimib-Studie IMPROVE-IT ist die erste doppelblinde, randomisierte klinische Studie, in der eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch ein Nicht-Statins belegt werden konnte [31]. In der Studie wurden Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit Simvastatin und Placebo oder Simvastatin und Ezetimib behandelt. Die Kombination aus Simvastatin und Ezetimib führte im Vergleich zur Behandlung mit Simvastatin allein zu einer zusätzlichen Senkung des mittleren LDL-C um 15,8 mg/dl, was einer weiteren Senkung um 24 % entspricht, und reduzierte dadurch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse im Verlauf von sieben Jahren um 6,4 %. Die Studie stützt die Hypothese, dass auch bei niedrigen LDL-C-Ausgangswerten eine weitere Senkung des LDL-C unter den empfohlenen Zielwert von 70 mg/dl (1,8 mmol/l) zu einer klinisch relevanten Reduktion der Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen führt [32]. Das Ausmaß der beobachteten Risikoreduktion spiegelt den in den Statin-Meta-Analysen beobachteten Zusammenhang von LDL-C-Senkung und Risikoreduktion wider und deutet auf einen generellen, interventionsunabhängigen Zusammenhang zwischen LDL-C-Senkung und Reduktion des kardiovaskulären Risikos hin.

Um dies zu verdeutlichen, führte Sanofi eine weitere Regressionsanalyse mit den Daten der IMPROVE-IT-Studie (Ezetimib) und der OSLER-1/-2-Studien (Evolocumab) zusätzlich zu den in Abbildung 4-1 gezeigten Studien (Statine) durch (vgl. Abbildung 4-2) [33].

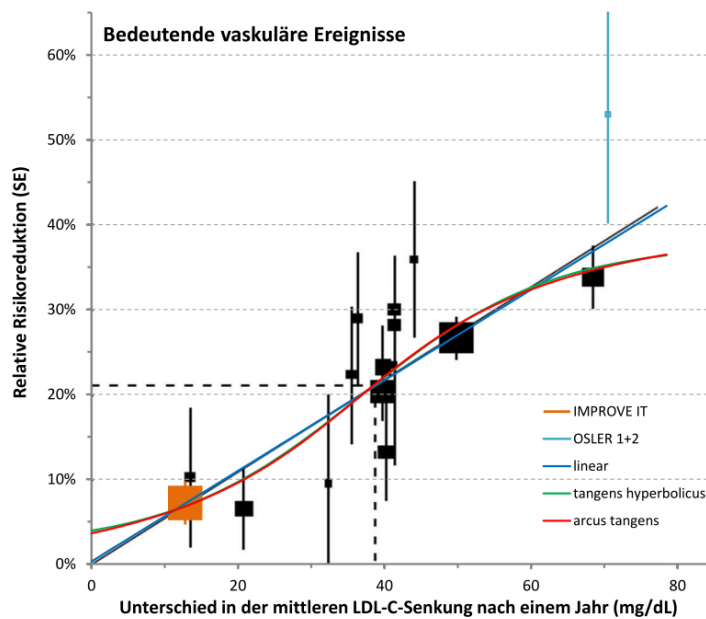


Abbildung 4-2: Relative Risikoreduktion der Inzidenz vaskulärer Ereignisse¹³ durch die Senkung von LDL-C durch Statine, Ezetimib und Evolocumab (modifiziert nach [14])

Dabei zeigte sich eine sehr ähnliche Lage der sigmoiden und linearen Regressionlinien im Vergleich zur obigen Analyse. Vor allem im Bereich einer sehr geringen (IMPROVE IT) sowie sehr großen LDL-C-Senkung (OSLER-1/-2) spricht die Analyse dafür, dass ein linearer Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der LDL-C-Senkung und der relativen Risikoreduktion besteht, auch wenn ein späteres Abflachen der Kurve wahrscheinlich ist (da eine Risikoreduktion von über 100 % nicht möglich ist). Die in den Studien OSLER-1/-2 beobachtete Reduktion des kardiovaskulären Risikos übertrifft sogar die anhand der Regressionsgerade zu erwartende Risikoreduktion. Dies wird auch durch die Ergebnisse der Alirocumab-Studie ODYSSEY LONG TERM bestätigt (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Das bedeutet, dass die LDL-C-Senkung durch Nicht-Statine, wie Ezetimib und den PCSK9-Inhibitor Evolocumab, die letztendlich alle ihre Wirkung über den LDL-Rezeptor vermitteln, zu einer vergleichbaren Risikoreduktion in Abhängigkeit vom Ausmaß der erzielten LDL-C-Reduktion führt. Die Risikoreduktion infolge der LDL-C-Senkung ist somit unabhängig vom LDL-C-senkenden Wirkmechanismus des Arzneimittels.

Nicht-medikamentöse Interventionsstudien

Durch die POSCH-Studie wurde gezeigt, dass auch durch nicht-medikamentöse LDL-C-senkende Interventionen das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse reduziert werden kann. Es

¹³ Es lag eine leicht unterschiedliche Definition der vaskulären Ereignisse vor: Statin-Studien (schwarze Symbole): tödlicher und nicht-tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall, koronare Revaskularisation. IMPROVE-IT: tödlicher und nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, instabile Angina pectoris mit erforderlichem Krankenhausaufenthalt, koronare Revaskularisation. OSLER-Studien: Tod, Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris mit erforderlichem Krankenhausaufenthalt, koronare Revaskularisation, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke, Herzinsuffizienz mit erforderlichem Krankenhausaufenthalt.

handelt sich dabei um eine 1975 begonnene Studie, in der die Wirksamkeit einer operativen Entfernung eines Teils des Dünndarms in Bezug auf LDL-C-Senkung und Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit vorhergehendem Myokardinfarkt untersucht wurde [34]. Fünf Jahre nach Operation war die LDL-C-Serumkonzentration im Vergleich zu den Probanden der Kontrollgruppe um 37,7 % gesenkt, während in Bezug auf Mortalität nur ein Trend zugunsten der Interventionsgruppe, jedoch kein signifikanter Unterschied bestand. Nach weiteren fünf Jahren Beobachtungszeit zeigte sich jedoch für alle klinischen Endpunkte ein signifikanter Vorteil in der Gruppe der operierten Patienten, so war z.B. die Rate der kardiovaskulären Mortalität um 33 % reduziert [35].

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

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

Studie	Wirkmechanismus	absoluter/relativer Unterschied in der LDL-C-Reduktion	Reduktion des kardiovaskulären Risikos	Referenz
Mendelsche Randomisierungsstudien				
Linsel-Nitschke 2008	LDLR-Polymorphismen	-0,19 mmol/l (7,35 mg/dl)	→ OR: 0,82 [0,76;0,89]	[12]
Ference 2012	PCSK9, LDLR, SORT1, HMGCR, ABCG8 und APOE-Polymorphismen	-2,6 bis -16,7 mg/dl pro -38,7 mg/dl (log-linear)	→ 6 bis 28 % → 55 %	[11]
Ference 2015	HMG-CoA-Reduktase, NPC1L1-Polymorphismen	NPC1L1: -2,4 mg/dl HMG-CoA: -2,9 mg/dl beide: -5,8 mg/dl	→ 4,8 % → 5,3 % → 10,8 %	[10]
Medikamentöse Interventionsstudien				
Navarese 2015 (Meta-Analyse RCT)	Alirocumab Evolocumab	-47,49 %	→ OR: 0,50 [0,23; 1,10] (kardiovaskuläre Mortalität) OR: 0,49 [0,26; 0,93] (Rate Myokardinfarkt)	[25]
LONG TERM (RCT)	Alirocumab	-62 %	→ 50 %	[26]
OSLER I & II (RCT offen)	Evolocumab	-61 %	→ 50 %	[27]
CTTC (Meta-Analyse)	Statine	-38,7 mg/dl	→ 21 %	[13-16] [17-20]
IMPROVE IT (RCT)	Ezetimib	-15,8 mg/dl	→ 6,4 %	[31]
Nicht-medikamentöse Interventionsstudien				
POSCH	Ileum-Bypass-Operation	-37,7 %	→ 33 %	[34, 35]

Weitere Aussagen zur Patientenrelevanz von LDL-C von nationalen Institutionen

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) bestätigt in seiner Stellungnahme vom 23.03.2015 zur Beratung des G-BA zum Wirkstoff Alirocumab die Patientenrelevanz des Endpunkts [36]:

„Zur Frage 2:

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

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

Die Patientenrelevanz des Endpunktes „LDL-C-Senkung“ wird auch durch die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung bestätigt [36]. Eine LDL-Apherese kann bei Patienten „mit schwerer Hypercholesterinämie [durchgeführt werden], bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann“. Das Ausmaß der LDL-C-Senkung wird also vom G-BA als Kriterium für den Erfolg der diätetischen und medikamentösen Therapie sowie als Indikation für eine LDL-Apherese bewertet.

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

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

Für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko gilt laut Leitlinien ein LDL-C-Wert < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) oder eine mindestens 50%ige LDL-C-Senkung als Ziel der lipidsenkenden Therapie [2, 3]. Als Patienten mit einem sehr hohen Risiko werden alle Hypercholesterinämie-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, Typ-2- sowie Typ-1-Diabetes mit bestehenden Organschäden, moderatem oder schwerem Nierenversagen oder Patienten mit einem 10-Jahres-Risiko für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis laut SCORE¹⁴ ≥ 10 % definiert [2] (zur Risikostratifizierung anhand SCORE siehe Modul 3A, Abschnitt 3.2.1).

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

¹⁴ SCORE: *Systematic COronary Risk Evaluation*

Endpunkt „Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse“

Hypercholesterinämie, welche vor allem durch eine Erhöhung des LDL-C gekennzeichnet ist, stellt ein erhebliches Risiko für die Entwicklung einer Atherosklerose und in Folge dessen auch für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse wie beispielsweise Herzinfarkt, Schlaganfall, Aortenaneurysma oder Verschlusskrankheit der peripheren Beinarterien dar [5]. Die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde in den bisher abgeschlossenen ODYSSEY-Studien nicht als primärer Endpunkt erhoben. Die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse wurde jedoch im Rahmen der Dokumentation unerwünschter Ereignisse erfasst. Für die ODYSSEY LONG TERM-Studie wurde eine Post-hoc-Analyse der kardiovaskulären Ereignisse auf Basis der Sicherheitsdaten nach 78 Wochen Studiendauer durchgeführt. Dabei wurde ein kombinierter Endpunkt aus Tod infolge koronarer Herzkrankheit, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher oder nicht-tödlicher Schlaganfall sowie Krankenhausaufenthalt infolge instabiler Angina pectoris betrachtet (*major adverse cardiovascular events*, MACE). Dieser kombinierte Endpunkt stellt den präspezifizierten primären Endpunkt der noch laufenden ODYSSEY OUTCOMES-Studie dar.

Da die übrigen ODYSSEY-Studien deutlich niedrigere Patientenzahlen und teilweise eine kürzere Studiendauer als die ODYSSEY LONG TERM-Studie aufwiesen, traten in diesen Studien nur sehr wenige kardiovaskuläre Ereignisse auf. Eine Post-hoc-Auswertung der Studien hinsichtlich der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse ist im Hinblick auf die geringe statistische Power und Aussagekraft einer solchen Analyse nicht sinnvoll.

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Hypercholesterinämie ist eine asymptomatische, über Jahrzehnte fortschreitende chronische Erkrankung ohne subjektives Krankheitserleben, deren Auswirkungen für die Patienten erst im Falle des Eintritts eines kardiovaskulären Ereignisses spürbar werden. Aufgrund dessen existiert kein validierter, krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität für die Indikation Hypercholesterinämie.

Im Rahmen der ODYSSEY-Studien wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EQ-5D-Fragebogen erhoben. EQ-5D ist ein standardisiertes, generisches Erhebungsinstrument zur Bestimmung des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der Fragebogen dient der schriftlichen Selbsteinschätzung in folgenden fünf Bereichen: Mobilität/Beweglichkeit, Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit. Für jeden Bereich gibt es eine dreistufige Antwortmöglichkeit: 1) „keine Probleme“, 2) „einige Probleme“ sowie 3) „schwerwiegende Probleme“. Der Gesamtgesundheitszustand der Patienten wird durch eine fünfstellige Ziffer angegeben. Daraus wurde in den ODYSSEY-Studien mithilfe eines Regressionsmodells der EQ-5D-Utility Score berechnet. Dieser Score kann Werte zwischen -0,594 (sehr schlechter Gesundheitszustand) und 1 (bester möglicher Gesundheitszustand) annehmen.

Der EQ-5D ist ein international anerkanntes und validiertes Messinstrument.

Endpunkte zur Sicherheit

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

Im Rahmen der ODYSSEY-Studien wurde das Auftreten folgender unerwünschter Ereignisse (UE) erhoben:

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

UE von besonderem Interesse waren lokale Reaktionen der Injektionsstelle, allergische Reaktionen, erhöhte Leberenzymwerte, hämolytische Anämie, neurologische Ereignisse, ophthalmologische Ereignisse, Reaktionen bei Überdosierung sowie das Auftreten einer Schwangerschaft unter der Therapie mit Alirocumab.

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

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten¹⁵ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den

¹⁵ DerSimonian R, Laird N. *Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet¹⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität¹⁷ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mLMT wurden die Studienergebnisse pro Endpunkt meta-analytisch zusammengefasst (Meta-Analysen mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird). Die Durchführung der Meta-Analysen erfolgte mit dem Programm R unter Verwendung des *meta*-Pakets. Die Forest Plots, inklusive des p-Werts des Cochran Q-Tests sowie des I^2 -Maßes, sind in Abschnitt 4.3.1.3 pro Endpunkt dargestellt und diskutiert.

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

¹⁶ 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.

¹⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. *Measuring inconsistency in meta-analyses*. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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

Mit Blick auf p_Q werden folgende Fälle unterschieden:

- $p_Q \geq 0,2$

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

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

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

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

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

Bei der meta-analytischen Zusammenfassung werden die Effekte aller in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien als *gleichgerichtet* bezeichnet, wenn die Effektschätzer von mindestens zwei Studien in eine Richtung zeigen. Für diese „gerichteten“ Studien müssen zusätzlich alle folgenden Bedingungen gelten:

- Das Gesamtgewicht dieser Studien ist $\geq 80 \%$.
- Mindestens 2 dieser Studien zeigen statistisch signifikante Ergebnisse.
- Mindestens 50 % des Gewichts dieser Studien basieren auf statistisch signifikanten Ergebnissen.

Gleichgerichtete Effekte werden als *deutlich gleichgerichtet* bezeichnet, wenn alle in die Meta-Analyse inkludierten Studien statistisch signifikante Ergebnisse derselben Effektrichtung aufweisen. Wenn mindestens vier Studien eingehen, wird ein Prädiktionsintervall berechnet. In dem Fall, dass nicht alle Studien statistisch signifikante Ergebnisse derselben Effektrichtung aufweisen, aber das Prädiktionsintervall die Null nicht inkludiert, wird trotzdem von einem *deutlich gleichgerichteten* Effekt ausgegangen.

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sensitivitätsanalysen im Rahmen der Studien

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

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

Bei allen durchgeführten Sensitivitätsanalysen konnte der positive Effekt einer Behandlung mit Alirocumab auf den primären Endpunkt bestätigt werden und die Robustheit nachgewiesen werden. Die Daten zu den aufgeführten Analysen sind in den Studienberichten dargestellt [37-44].

Sensitivitätsanalysen bezüglich der Effektmaße von dichotomen Variablen

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

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

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

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

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

Die Formel zur Berechnung des Risk Ratios wurde aus dem Cochrane-Handbuch (Abschnitt 12.5.4.4.) entnommen, die Formel für die Risikodifferenz wurde analog dazu abgeleitet [45].

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

Um die Robustheit der Ergebnisse nachzuweisen, wurden Odds Ratio, relative Risiken und Riskodifferenzen auf Basis einer Vierfeldertafel berechnet. Fehlende Werte wurden in diesem Fall durch die LOCF-Methode ersetzt. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 dargestellt.

4.2.5.4.1 Berechnung der standardisierten Mittelwertsdifferenzen (Hedges' g)

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

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

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

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

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte

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

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

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

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

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

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

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

Studie	Geschlecht	Alter ¹	BMI (< 30/≥30 kg/m ²)	Vorausgegangener MI oder Schlaganfall (IVRS) (ja/nein)	Moderate CKD (ja/nein)	Diabetes (ja/nein)	Basiswert LDL-C ²	Basiswert HDL-C (< 40 / ≥ 40 mg/dl)	Basiswert TRG (< 150/ ≥ 150 mg/dl)	Basiswert Lp(a) (< 30/ ≥ 30 < 50 / ≥ 50 mg/dl)	nicht-Statint LMT (ja/nein)	Hoch dosierte Statin-Behandlung (ja/nein)	Region	Basiswert PCSK9 total (Median) (</>)	Basiswert PCSK9 frei (Median) (</>)	heFH (Ja/nein)
FH I	Ja	Ja	Ja	Ja	/	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	/
FH II	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	/	/	/	/
HIGH FH	Ja	/	Ja	Ja	/	/	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	/	/	/
COMBO I	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	/	/	/	/
COMBO II	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	/	Ja	Ja	Ja	Ja	/
LONG TERM	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
OPTIONS I	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	/	/	/	/	/
OPTIONS II	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	/	/	/	/	/

MI: Myokardinfarkt; CKD: Chronische Nierenerkrankung (chronic kidney disease); LDL: low density lipoprotein; HDL: high density lipoprotein; TRG: Triglyceride; Lp(a): Lipoprotein(a); LMT: Lipidmodifizierende Therapie; PCSK9: Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9; heFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie

¹ Studienabhängig wurden die Grenzen < 65 Jahre / ≥ 65 Jahre bzw. < 65 Jahre / ≥ 65 bis < 75 Jahre / ≥ 75 Jahre verwendet

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

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

Zusätzlich wurden die Subgruppenanalysen nach Region für die Studien FH II, OPTIONS I und OPTIONS II posthoc durchgeführt und die Interaktions-p-Werte im Dossier dargestellt. Für die Studie COMBO I wurde keine Subgruppenanalyse nach Region durchgeführt, da diese Studie ausschließlich in den USA durchgeführt wurde. In der Studie HIGH FH wurde keine Subgruppenanalyse nach Alter durchgeführt, da insgesamt nur ein geringer Anteil der Studienteilnehmer älter als 65 Jahre war.¹⁸

Daneben wurden im Studienbericht für die Studien FH I, COMBO I, COMBO II und LONG TERM Subgruppenanalysen nach Rasse (und/oder Ethnie) durchgeführt, die nicht a priori

¹⁸ Im klinischen Studienprogramm von Alirocumab wurde festgelegt, dass nur dann eine Subgruppenanalyse durchgeführt wurde, wenn jede Subgruppe mindestens 10 Studienteilnehmer umfasst. Dies traf in der HIGH FH bezüglich Alter nicht zu.

definiert waren. Diese Subgruppenanalysen sind nicht Bestandteil dieses Dokuments, da sie – aufgrund des Anteils von weißen Studienteilnehmern über 80 % in allen genannten Studien (vgl. Tabelle 4-11) – für die frühe Nutzenbewertung als nicht relevant erachtet werden.

Für alle weiteren Endpunkte wurden keine Subgruppenanalysen im Studienprotokoll oder SAP a priori festgelegt. Für die frühe Nutzenbewertung wurden folgende Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität und Sicherheit post hoc durchgeführt: Geschlecht, Alter, Vorausgegangener MI oder Schlaganfall (IVRS) (ja/nein), Basiswert LDL-C und Region [46]. Die Ergebnisse der post hoc durchgeführten Subgruppenanalysen sind für den Nachweis des Zusatznutzens von Alirocumab nicht relevant, da sich in den Subgruppenanalysen kein Beleg für eine klinisch relevante Effektmodifikation ergab. Somit erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der Gesamtpopulation.

Für die Berechnung der Subgruppenanalysen wurde das MMRM-Modell um die Interaktionsterme erweitert: Behandlung*Subgruppenfaktor, Zeitpunkt*Subgruppenfaktor, Behandlung*Zeitpunkt*Subgruppenfaktor sowie um den Subgruppenfaktorterm. Innerhalb jeder Subgruppe wurde die adjustierte Mittelwertsdifferenz (LSM) gegen den entsprechenden Komparator mit SE und 95 % KI berechnet. Daneben wurde der Interaktions-p-Wert für Behandlung*Subgruppenfaktor bei Woche 24 für jeden Faktor angegeben. Für die Bewertung möglicher Effektmodifikatoren wurde ein Niveau von $\alpha = 0,05$ des Interaktionstests entsprechend der IQWiG Methodik als Beleg und ein Niveau von $\alpha = 0,20$ als Hinweis auf ein effektmodifizierendes Merkmal gewertet. Wurde nach dieser Methodik in einer Subgruppe signifikant unterschiedliche Effekte ermittelt (p (Interaktion) $\leq 0,2$), wurden die Ergebnisse auf Endpunktebene diesbezüglich präzisiert aufgeführt, verglichen und bewertet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich¹⁹. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“²⁰, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“²¹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“²², sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist²³.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen²⁴.

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

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

¹⁹ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

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

²¹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

²² Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

²³ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

²⁴ 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.

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ^a	Therapiearme
Phase-III-Studien, ODYSSEY-Studienprogramm					
FH I	ja	ja	abgeschlossen	78 Wochen	Placebo Alirocumab 75/150 Q2W
FH II	ja	ja ^b	abgeschlossen	78 Wochen	Placebo Alirocumab 75/150 Q2W
HIGH FH	ja	ja	abgeschlossen	78 Wochen	Placebo Alirocumab 150 Q2W
COMBO I	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Placebo Alirocumab 75/150 Q2W
COMBO II	ja	ja	laufend	104 Wochen	Ezetimib 10 Alirocumab 75/150 Q2W
LONG TERM	ja	ja	abgeschlossen	78 Wochen	Placebo Alirocumab 150 Q2W
OPTIONS I	ja	ja ^b	abgeschlossen	24 Wochen	Atorvastatin 40 + Ezetimib 10 Atorvastatin 80 Rosuvastatin 40 Atorvastatin 40 + Alirocumab 75/150 Q2W Atorvastatin 20 + Ezetimib 10 Atorvastatin 40 Atorvastatin 20 + Alirocumab 75/150 Q2W
OPTIONS II	ja	ja ^b	abgeschlossen	24 Wochen	Rosuvastatin 20 + Ezetimib 10 Rosuvastatin 40 Rosuvastatin 20 + Alirocumab 75/150 Q2W Rosuvastatin 10 + Ezetimib 10 Rosuvastatin 20 Rosuvastatin 10 + Alirocumab 75/150 Q2W
ALTERNATIVE ^c	ja	ja ^b	abgeschlossen	24 Wochen	Ezetimib 10 Alirocumab 75/150 Q2W Atorvastatin 20
MONO ^e	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Ezetimib 10

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ^a	Therapiearme
					Alirocumab 75/150 Q2W
CHOICE I	nein	ja ^b	abgeschlossen	48 Wochen	Placebo Alirocumab 75 Q2W Alirocumab 300 Q4W
CHOICE II ^c	nein	ja	laufend	24 Wochen ^c	Placebo Alirocumab 75/150 Q2W Alirocumab 150 Q4W
OUTCOMES	nein	ja	laufend	≥104 Wochen ^d	Placebo Alirocumab 75/150 Q2W
ESCAPE ^c	nein	ja ^b	laufend	18 Wochen	Placebo Alirocumab 150 Q2W
OLE (offene Extensionsstudie von FH I, FH II, HIGH FH und LONG TERM)	nein	ja	laufend	120 Wochen	Placebo Alirocumab 75/150 Q2W
andere Phase-III-Studien					
EFC13672	nein	ja	laufend	52 Wochen	Placebo Alirocumab 75/150 Q2W
LPS14245	nein	ja	laufend	12 Wochen (bis max. 30 Wochen)	Alirocumab
EFC14074	nein	ja	laufend	24 Wochen	Placebo Alirocumab
Phase-II-Studien					
DFI11565	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Placebo Alirocumab 50 Q2W Alirocumab 100 Q2W Alirocumab 150 Q2W Alirocumab 200 Q4W Alirocumab 300 Q4W
CL-1003	ja	ja ^b	abgeschlossen	12 Wochen	Placebo Alirocumab 150 Q2W Alirocumab 150 Q4W Alirocumab 200 Q4W Alirocumab 300 Q4W
DFI12361	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Placebo Alirocumab 50 Q2W Alirocumab 75 Q2W Alirocumab 150 Q2W

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ^a	Therapiearme
DFI11566	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Placebo Alirocumab 150 Q2W
CL-1032 (offene Extensionsstudie von CL-1003)	ja	ja ^b	laufend	4 Jahre	Placebo Alirocumab 150 Q2W
CL-1018	ja	ja ^b	abgeschlossen	14 Wochen	Placebo Alirocumab 150 Q2W

Q2W: alle 2 Wochen; Q4W: alle 4 Wochen

^a Dargestellt ist jeweils die Dauer der RCT-Behandlungsphase.

^b Hauptsponsor der Studien war Regeneron Pharmaceuticals unter Beteiligung von Sanofi in Form einer Kollaboration.

^c Im Anschluss an die doppelblinde Behandlungsphase von 24 Wochen in der Studie CHOICE II können die Patienten an einer bis zu 120-wöchigen offenen Behandlungsphase teilnehmen.

^d Geplante Studiendauer der OUTCOMES-Studie: mindestens 24 Monate doppelblinde Behandlung oder bis zum Auftreten von 1613 kardiovaskulären Ereignissen, falls diese nach 24 Monaten noch nicht erreicht sind.

^e Die Studien ALTERNATIVE, MONO, ESCAPE und CHOICE II liegen im Anwendungsgebiet von Alirocumab laut Fachinformation, nicht jedoch im Teilanwendungsgebiet A.

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

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

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie ^a
ALTERNATIVE	E2 ist nicht erfüllt.
MONO	E2 ist nicht erfüllt.
CHOICE II	E2 ist nicht erfüllt.
OUTCOMES	E7 ist nicht erfüllt.
ESCAPE	E3 ist nicht erfüllt.
OLE	E5 ist nicht erfüllt.
EFC13672	E7 ist nicht erfüllt.
LPS14245	E5 ist nicht erfüllt.
EFC14071	E7 ist nicht erfüllt.
DFI11565	E6 ist nicht erfüllt.
CL-1003	E6 ist nicht erfüllt.
DFI12361	E6 ist nicht erfüllt.
DFI11566	E6 ist nicht erfüllt.
CL-1032	E5 ist nicht erfüllt.
CL-1018	E6 ist nicht erfüllt.
^a Ein- und Ausschlusskriterien siehe Tabelle 4-1	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

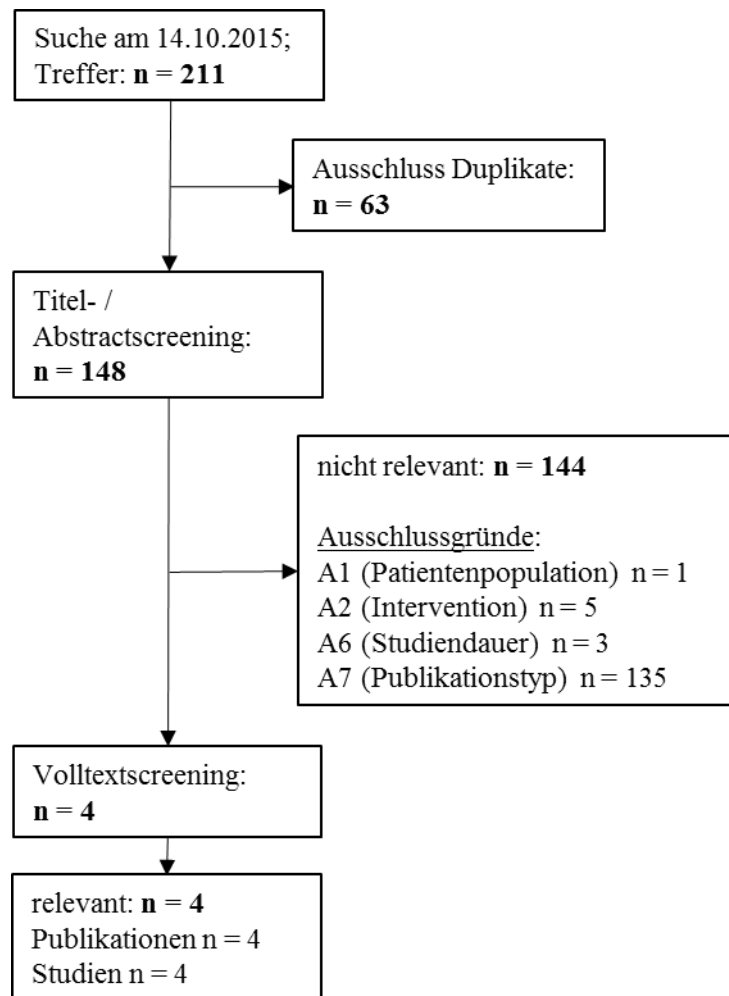


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 14.10.2015. Die Suche in MEDLINE und EMBASE über Ovid sowie in der Cochrane Library ergab insgesamt 211 Treffer, davon waren 63 Dublikate. Die verbleibenden 148 Treffer wurden anhand von Titel und Abstract gescreent. 144 Treffer wurden als nicht relevant ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Flussdiagramm). Die verbleibenden vier Publikationen, die vier Einzelstudien (COMBO I, COMBO II, OPTIONS I und LONG TERM) entsprechen, wurden nach Volltextsichtung als relevant eingestuft.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die

Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
FH I	clinicaltrials.gov [47] EU-CTR [48] ICTRP [49]	ja	nein	abgeschlossen
FH II	clinicaltrials.gov [50] EU-CTR [51] ICTRP [52, 53]	ja	nein	abgeschlossen
HIGH FH	clinicaltrials.gov [54] EU-CTR [55] ICTRP [56]	ja	nein	abgeschlossen
COMBO I	clinicaltrials.gov [57] ICTRP [58]	ja	ja	abgeschlossen
COMBO II	clinicaltrials.gov [59] EU-CTR [60] ICTRP [61] PharmNet.Bund [62]	ja	ja	laufend
LONG TERM	clinicaltrials.gov [63] EU-CTR [64] ICTRP [65] PharmNet.Bund [66]	ja	ja	abgeschlossen
OPTIONS I	clinicaltrials.gov [67] EU-CTR [68] ICTRP [69, 70] PharmNet.Bund [71]	ja	ja	abgeschlossen
OPTIONS II	clinicaltrials.gov [72] EU-CTR [73] ICTRP [74, 75] PharmNet.Bund [76]	ja	nein	abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
CHOICE I	clinicaltrials.gov [77] EU-CTR [78] ICTRP [79, 80]	ja	nein	abgeschlossen
OUTCOMES ^b	clinicaltrials.gov [81] EU-CTR [82] ICTRP [83] PharmNet.Bund [84]	ja	nein	laufend
EFC13672 ^c	clinicaltrials.gov [85] ICTRP [86]	ja	nein	laufend
EFC14074 ^d	clinicaltrials.gov [87] ICTRP [88]	ja	nein	laufend

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

^b Die Studie OUTCOMES wird voraussichtlich im Dezember 2017 beendet sein. Da zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine Daten vorliegen, kann die Studie nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden.

^c Die Studie EFC13672 wird voraussichtlich im September 2015 beendet sein. Da zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine Daten vorliegen, kann die Studie nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden.

^d Die Studie EFC14074 wird voraussichtlich im Oktober 2016 beendet sein. Da zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine Daten vorliegen, kann die Studie nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche nach relevanten Studien in den Studienregistern wurde am 06.10.2015 durchgeführt. Insgesamt ergab die Suche in den Studienregistern 101 Treffer. Es wurden dabei 35 Studien identifiziert, wovon 9 Studien als relevant eingeschlossen wurden (siehe Tabelle 4-6). Weitere 3 Studien sind potentiell relevant für die Nutzenbewertung, aber zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht abgeschlossen, so dass keine Daten für diese Studien verfügbar sind (OUTCOMES, EFC13672, EFC14074). Diese Studien wurden deshalb nicht mit in den resultierenden Studienpool eingeschlossen. Insgesamt wurden 26 Studien ausgeschlossen (zu den Gründen für den Ausschluss vgl. Anhang 4-D).

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
zweckmäßige Vergleichstherapie: Placebo_{+mLMT}						
FH I	ja	ja	nein	ja [37]	ja [47-49]	nein
FH II	ja	ja ^d	nein ^d	ja [38]	ja [50-53]	nein
HIGH FH	ja	ja	nein	ja [39]	ja [54-56]	nein
COMBO I	ja	ja	nein	ja [40]	ja [57, 58]	ja [89]
LONG TERM	ja	ja	nein	ja [42]	ja [63-66]	ja [26]
CHOICE I ²⁵	nein	ja ^d	nein ^d	nein ^e	ja [77-80]	nein
zweckmäßige Vergleichstherapie: Ezetimib_{+mLMT}						
COMBO II	ja	ja	nein	ja [41]	ja [59-62]	ja [90]
OPTIONS I	ja	ja ^d	nein ^d	ja [43]	ja [67-71]	ja [91]
OPTIONS II	ja	ja ^d	nein ^d	ja [44]	ja [72-76]	nein
^a Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. ^b Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. ^c Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. ^d Hauptsponsor der Studien war Regeneron Pharmaceuticals unter Beteiligung von Sanofi in Form einer Kollaboration.						

²⁵ Die Studie ODYSSEY CHOICE I war nicht Teil der Zulassungsunterlagen von Alirocumab. Die Studie endete im Mai 2015 und die Ergebnisse wurden bisher nicht publiziert. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegt kein abschließender Studienbericht vor, sondern lediglich ein Kurzbericht der wichtigsten Ergebnisse (Key Results Memo). Aus den obigen Gründen wird die Studie CHOICE I nicht zur Bewertung herangezogen. Die Darstellung der bislang verfügbaren Daten von CHOICE I erfolgt gesondert in Anhang 4-G.

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
^e Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lag noch kein finaler Studienbericht von CHOICE I vor, alle Angaben im Dossier beruhen auf den Key Results Memos [92, 93].						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
FH I	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene FH- Patienten mit sehr hohem oder hohem kardiovaskulären Risiko ^a , deren LDL-C- Werte 4 Wochen vor Screening mit max. tolerierter Tagesdosis Statin ± anderer LMT nicht adäquat kontrolliert sind	Placebo (N=163) Alirocumab (N=323)	Screening: 3 Wochen Behandlung: 78 Wochen Follow up: 8 Wochen	Österreich, Kanada, Tschechien, Dänemark, Frankreich, Israel, Niederlande, Norwegen, Russland, Südafrika, Spanien, Schweden, Großbritannien, USA 07/2012 – 12/2014	LDL-C-Senkung (%-Änderung, Zielwerterreichung) HrQoL (EQ-5D- Summenscore), unerwünschte Ereignisse
FH II	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene FH- Patienten mit sehr hohem oder hohem kardiovaskulären Risiko ^a , deren LDL-C- Werte 4 Wochen vor Screening mit max. tolerierter Tagesdosis Statin ± anderer LMT nicht adäquat kontrolliert sind	Placebo (N=82) Alirocumab (N=167)	Screening: 2 Wochen Behandlung: 78 Wochen Follow up: 8 Wochen	Tschechien, Niederlande, Norwegen, Großbritannien. 11/2012 – 01/2014	LDL-C-Senkung (%-Änderung, Zielwerterreichung) HrQoL (EQ-5D- Summenscore), unerwünschte Ereignisse
HIGH FH	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene FH- Patienten mit sehr hohen LDL-C-Werten (≥ 160 mg/dl (4,14 mmol/l), deren LDL-C- Werte 4 Wochen vor Screening mit max.	Placebo (N=35) Alirocumab (N=72)	Screening: 3 Wochen Behandlung: 78 Wochen Follow up: 8 Wochen	Kanada, Niederlande, Russland, Südafrika, USA 06/2012 – 01/2015	LDL-C-Senkung (%-Änderung, Zielwerterreichung) HrQoL (EQ-5D- Summenscore), unerwünschte Ereignisse

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		tolerierter Tagesdosis Statin ± anderer LMT nicht adäquat kontrolliert sind				
COMBO I	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene HC- Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko ^a , deren LDL-C- Werte 4 Wochen vor Screening mit max. tolerierter Tagesdosis Statin ± anderer LMT nicht adäquat kontrolliert sind	Placebo (N=107) Alirocumab (N=209)	Screening: 2 Wochen Behandlung: 52 Wochen Follow up: 8 Wochen	USA 07/2012 – 04/2014	LDL-C-Senkung (%-Änderung, Zielwerterreichung) HrQoL(EQ-5D- Summenscore), unerwünschte Ereignisse
COMBO II	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene HC- Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko ^a , deren LDL-C- Werte 4 Wochen vor Screening mit max. tolerierter Tagesdosis Statin nicht adäquat kontrolliert sind	Ezetimib (N=241) Alirocumab (N=479)	Screening: 3 Wochen Behandlung: 104 Wochen Follow up: 8 Wochen	Kanada, Dänemark, Frankreich, Ungarn, Israel, Russland, Südafrika, Südkorea, USA, Ukraine 08/2012 – 07/2015	LDL-C-Senkung (%-Änderung, Zielwerterreichung) Hr QoL(EQ-5D- Summenscore), unerwünschte Ereignisse
LONG TERM	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene HC- Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko ^a , deren LDL-C-	Placebo (N=788) Alirocumab (N=1553)	Screening: 3 Wochen Behandlung: 78 Wochen Follow up: 8 Wochen	Argentinien, Belgien, Bulgarien, Kanada, Chile, Kolumbien, Tschechien, Dänemark, Finnland,	Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse, LDL-C- Senkung (%- Änderung,

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		Werte 4 Wochen vor Screening mit max. tolerierter Tagesdosis Statin nicht adäquat kontrolliert sind			Frankreich, Deutschland, Ungarn, Israel, Italien, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Südafrika, Spanien, Schweden, Ukraine, Großbritannien, USA 01/2012 – 11/2014	Zielwerterreichung) HrQoL (EQ-5D- Summenscore), unerwünschte Ereignisse
OPTIONS I	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene HC- Patienten mit sehr hohem oder hohem kardiovaskulären Risiko ^a , deren LDL-C- Werte 4 Wochen vor Screening mit einer Tagesdosis von 40 mg Atorvastatin ± anderer LMT nicht adäquat kontrolliert sind ^b	Ezetimib (N=47) Atorvastatin (N=47) Rosuvastatin (N=45) Alirocumab (N=47)	Screening: 4 Wochen Behandlung: 24 Wochen Follow up: 8 Wochen	Australien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Mexiko, Spanien, Großbritannien, USA 10/2012 – 05/2014	LDL-C-Senkung (%-Änderung, Zielwerterreichung) unerwünschte Ereignisse
OPTIONS II		Erwachsene HC- Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko ^a , deren LDL-C- Werte 4 Wochen vor Screening mit einer Tagesdosis von 20 mg Rosuvastatin ± anderer	Ezetimib (N=53) Rosuvastatin (N=53) Alirocumab (N=54)	Screening: 4 Wochen Behandlung: 24 Wochen Follow up: 8 Wochen	Australien, Kanada, Deutschland, Italien, Mexiko, Spanien, Großbritannien, USA 10/2012 – 05/2014	LDL-C-Senkung (%-Änderung, Zielwerterreichung) unerwünschte Ereignisse

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
LMT nicht adäquat kontrolliert sind ^b						
<p>LMT: lipidmodifizierende Therapie; HC: Hypercholesterinämie</p> <p>^a sehr hohes kardiovaskuläres Risiko ist definiert als Patienten mit koronarer Herzkrankheit (akuter oder stummer Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, koronare Revaskularisation, andere diagnostizierte, klinisch relevante koronare Herzkrankheit) oder Risikoäquivalent (periphere arterielle Verschlusskrankheit, ischämischer Schlaganfall, moderate Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 und mindestens zwei weitere Risikofaktoren (Details siehe Tabelle 4-26)) mit LDL-C-Wert ≥ 70 mg/dl (1.81 mmol/l); hohes CV-Risiko ist definiert als alle anderen Patienten mit LDL-C-Wert ≥ 100 mg/dl (2.59 mmol/l)</p> <p>^b OPTIONS I (OPTIONS II): Des Weiteren wurden Patienten eingeschlossen, deren LDL-C-Werte 4 Wochen vor Screening mit einer Dosis von 20 mg Atorvastatin (10 mg Rosuvastatin) \pm anderer LMT nicht adäquat kontrolliert sind. Die a priori definierte Auswertung der Daten erfolgte getrennt für das „Atorvastatin 40 mg Regime“ („Rosuvastatin 20 mg Regime“), „Atorvastatin 20 mg Regime“ („Rosuvastatin 10 mg Regime“) sowie für die gepoolten Populationen. Aufgrund der zVT-Festlegung durch den G-BA wird im Rahmen des Dossiers ausschließlich das „Atorvastatin 40 mg Regime“ („Rosuvastatin 20 mg Regime“) dargestellt.</p>						

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

Studie	Komparator(en)			Alirocumab
FH I	Placebo s.c. Q2W + max. tolerierte Tagesdosis Statin ^a p.o. QD ± anderer LMT ^b			Alirocumab 75 mg (150 mg) s.c. Q2W ^c + max. tolerierte Tagesdosis Statin ^a p.o. QD ± anderer LMT ^b
FH II	Placebo s.c. Q2W + max. tolerierte Tagesdosis Statin ^a p.o. QD ± anderer LMT ^b			Alirocumab 75 mg (150 mg) s.c. Q2W ^c + max. tolerierte Tagesdosis Statin ^a p.o. QD ± anderer LMT ^b
HIGH FH	Placebo s.c. Q2W + max. tolerierte Tagesdosis Statin ^a p.o. QD ± anderer LMT ^b			Alirocumab 150 mg s.c. Q2W + max. tolerierte Tagesdosis Statin ^a p.o. QD ± anderer LMT ^b
COMBO I	Placebo s.c. Q2W + max. tolerierte Tagesdosis Statin ^a p.o. QD ± anderer LMT ^b			Alirocumab 75 mg (150 mg) s.c. Q2W ^c + max. tolerierte Tagesdosis Statin ^a p.o. QD ± anderer LMT ^b
COMBO II	Ezetimib 10 mg p.o. + max. tolerierte Tagesdosis Statin ^a p.o. QD + Placebo s.c. Q2W			Alirocumab 75 mg (150 mg) ^c s.c. Q2W + max. tolerierte Tagesdosis Statin ^a p.o. QD + Placebo p.o. QD
LONG TERM	Placebo s.c. Q2W + max. tolerierte Tagesdosis Statin ^a p.o. ± anderer LMT ^b			Alirocumab 150 mg s.c. Q2W + max. tolerierte Tagesdosis Statin ^a p.o. QD ± anderer LMT ^b
OPTIONS I	Ezetimib 10 mg p.o. QD + Atorvastatin 40 mg p.o. QD + Placebo s.c. Q2W ± anderer LMT ^b	Atorvastatin 80 mg p.o. QD + Placebo p.o. QD + Placebo s.c. Q2W ± anderer LMT ^b	Rosuvastatin 40 mg p.o. QD + Placebo p.o. QD + Placebo s.c. Q2W ± anderer LMT ^b	Alirocumab 75 mg (150 mg) s.c. Q2W ^c + Atorvastatin 40 mg p.o. QD + Placebo p.o. QD ± anderer LMT ^d
OPTIONS II	Ezetimib 10 mg p.o. QD + Rosuvastatin 20 mg p.o. QD + Placebo s.c. Q2W ± anderer LMT ^b	-	Rosuvastatin 40 mg p.o. QD + Placebo p.o. QD + Placebo s.c. Q2W ± anderer LMT ^b	Alirocumab 75 mg (150 mg) s.c. Q2W ^c + Rosuvastatin 20 mg p.o. QD + Placebo p.o. QD ± anderer LMT ^d
Anmerkung: Die Studienteilnehmer mussten eine Diät nach National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) Therapeutic Lifestyle Changes (TLC) oder eine gleichwertige Diät im Verlauf der Studie einhalten. LMT: lipidmodifizierende Therapie; p.o.: peroral; s.c.: subcutan; QD: jeden Tag (quaque die); Q2W: alle 2 Wochen ^a Die Definition der maximal tolerierten Statindosis lautet wie folgt: Rosuvastatin 20 mg oder 40 mg täglich oder Atorvastatin 40 mg oder 80 mg täglich oder Simvastatin 80 mg täglich (seit mindestens einem Jahr) – Patienten, die mit keiner der oben genannten Statindosen behandelt werden können, sollten mit einer Statindosis behandelt werden, die vom Arzt für den Patienten als geeignet erachtet wird. Akzeptierte Gründe für geringere Statindosen: Nebenwirkungen, fortgeschrittenes Alter, niedriger BMI, regionale Praxis und Zulassung, Begleitmedikation, Komorbiditäten u.a. Die Gründe müssen in der Patientenakte dokumentiert werden. ^b Zu LMT zählen: Ezetimib (außer in OPTIONS I und OPTIONS II), Cholestyramin, Colestipol, Colesevelam, Nikotinsäure, Fenofibrat, Omega-3-Fettsäuren (≥1000 mg täglich). Die LMT durfte während der ersten 24 Wochen des Behandlungszeitraums nicht geändert werden (Ausnahme: außergewöhnliche Umstände wie z.B. Warnung des Zentrallabors aufgrund der Triglyzeridwerte). Nach der 24. Woche durfte die LMT unter bestimmten Umständen modifiziert werden, wie z.B. Warnung des Zentrallabors aufgrund der Triglyzeridwerte oder LDL-C-Werte. ^c Hochtitration von 75 mg auf 150 mg in Woche 12, falls LDL-C-Wert in Woche 8 ≥ 70 mg/dl.				

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

Studie	Behandlung (RP)	Statin- Behandlung ^a	Hochdosis- Statin ^b	LMT (nicht Statin)	LMT (Ezetimib)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
FH I	Placebo (N=163)	163 (100)	135 (82,8)	105 (64,4)	97 (59,5)
	Alirocumab 75/150 (N=323)	323 (100)	261 (80,8)	192 (59,4)	180 (55,7)
FH II	Placebo (N=82)	82 (100)	72 (87,8)	54 (65,9)	53 (64,6)
	Alirocumab 75/150 (N=167)	167 (100)	144 (86,2)	115 (68,9)	112 (67,1)
HIGH FH	Placebo (N=35)	35 (100)	25 (71,4)	12 (34,3)	12 (34,3)
	Alirocumab 150 (N=72)	72 (100)	53 (73,6)	16 (22,2)	14 (19,4)
COMBO I	Placebo (N=107)	107 (100)	60 (56,1)	46 (43,0)	11 (10,3)
	Alirocumab 75/150 (N=209)	208 (99,5)	122 (58,4)	68 (32,5)	15 (7,2)
COMBO II	Ezetimib 10 (N=241)	241 (100)	160 (66,4)	4 (1,7)	241 (100)
	Alirocumab 75/150 (N=479)	478 (99,8)	320 (66,8)	13 (2,7)	0
LONG TERM	Placebo (N=788)	787 (99,9)	342 (43,4)	182 (23,1)	118 (15,0)
	Alirocumab 150 (N=1553)	1552 (>99,9)	690 (44,4)	351 (22,6)	216 (13,9)
OPTIONS I	Ezetimib 10 (N=47)	47 (100) ^c	46 (97,9)	10 (21,3)	46 (97,9)
	Atorvastatin 80 (N=47)	47 (100) ^c	47 (100)	15 (31,9)	0
	Rosuvastatin 40 (N=45)	45 (100) ^c	45 (100)	5 (11,1)	0
	Alirocumab 75/150 (N=47)	47 (100) ^c	47 (100)	14 (29,8)	0
OPTIONS II	Ezetimib 10 (N=53)	53 (100) ^c	53 (100)	12 (22,6)	53 (100)
	Rosuvastatin 40 (N=53)	53 (100) ^c	53 (100)	8 (15,1)	0
	Alirocumab 75/150 (N=54)	54 (100) ^c	54 (100)	10 (18,5)	0

^a Mit Ausnahme der Studien OPTIONS I und II war die Statindosis jeweils die maximal tolerierte Statindosis. Die Definition der maximal tolerierten Statindosis lautet wie folgt: Rosuvastatin 20 mg oder 40 mg täglich oder Atorvastatin 40 mg oder 80 mg täglich oder Simvastatin 80 mg täglich (seit mindestens einem Jahr) – Patienten, die mit keiner der oben genannten Statindosen behandelt werden können, sollten mit einer Statindosis behandelt werden, die vom Arzt für den Patienten als geeignet erachtet wird. Akzeptierte Gründe für geringere Statindosen: Nebenwirkungen, fortgeschrittenes Alter, niedriger BMI, regionale Praxis und Zulassung, Begleitmedikation, Komorbiditäten u.a. Die Gründe müssen in der Patientenakte dokumentiert werden. In den Studien OPTIONS I und OPTIONS II wurden die Patienten mit Hochdosis Atorvastatin bzw. Rosuvastatin behandelt.

^b Als Hochdosis-Statin gelten 40 bis 80 mg Atorvastatin und 20 bis 40 mg Rosuvastatin.

^c In den Studien OPTIONS I und OPTIONS II wurden die Patienten mit einer fixen Hochdosis Atorvastatin bzw. Rosuvastatin behandelt.

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

Studie	Behandlung (RP)	Alter MW (SD)	Geschlecht		Rasse		Gewicht (kg) MW (SD)	BMI (kg/m ²) MW (SD)	Zeit bis Diagnose (Jahre) MW (SD)	Anteil heFH n (%)
			m n (%)	w n (%)	weiß n (%)	andere ^a n (%)				
FH I	Placebo (N=163)	51,7 (12,3)	94 (57,7)	69 (42,3)	144 (88,3)	19 (11,7)	86,2 (17,8)	30,0 (5,4)	13,3 (11,4)	163 (100)
	Alirocumab 75/150 (N=323)	52,1 (12,9)	180 (55,7)	143 (44,3)	300 (92,9)	23 (7,1)	83,7 (16,4)	29,0 (4,6)	12,2 (11,4)	323 (100)
FH II	Placebo (N=82)	53,2 (12,5)	45 (54,9)	37 (45,1)	80 (97,6)	2 (2,4)	83,5 (14,5)	27,7 (4,7)	12,7 (8,8)	82 (100)
	Alirocumab 75/150 (N=167)	53,2 (12,9)	86 (51,5)	81 (48,5)	164 (98,2)	3 (1,8)	85,1 (17,2)	28,6 (4,6)	12,9 (7,9)	167 (100)
HIGH FH	Placebo (N=35)	52,1 (11,2)	22 (62,9)	13 (37,1)	30 (85,7)	5 (14,3)	84,2 (14,4)	28,9 (4,2)	16,4 (12,6)	35 (100)
	Alirocumab 150 (N=72)	49,8 (14,2)	35 (48,6)	37 (51,4)	64 (88,9)	8 (11,1)	82,1 (16,3)	28,8 (5,2)	11,5 (10,5)	72 (100)
COMBO I	Placebo (N=107)	63,0 (8,8)	77 (72,0)	30 (28,0)	88 (82,2)	19 (17,8)	95,6 (22,1)	32,0 (7,1)	10,6 (8,0)	0
	Alirocumab 75/150 (N=209)	63,0 (9,5)	131 (62,7)	78 (37,3)	170 (81,3)	39 (18,7)	93,9 (20,7)	32,6 (6,3)	11,2 (8,0)	0
COMBO II	Ezetimib 10 (N=241)	61,3 (9,2)	170 (70,5)	71 (29,5)	206 (85,5)	35 (14,5)	88,3 (17,7)	30,3 (5,1)	8,8 (7,6)	0
	Alirocumab 75/150 (N=479)	61,7 (9,4)	360 (75,2)	119 (24,8)	404 (84,3)	75 (15,7)	88,6 (18,3)	30,0 (5,4)	9,4 (7,2)	0
LONG TERM	Placebo (N=788)	60,6 (10,4)	474 (60,2)	314 (39,8)	730 (92,6)	58 (7,4)	87,2 (17,5)	30,5 (5,5)	10,6 (10,7) ^b 9,0 (7,3) ^c	139 (17,6)
	Alirocumab 150 (1553)	60,4 (10,4)	983 (63,3)	570 (36,7)	1441 (92,8)	112 (7,2)	86,8 (18,8)	30,2 (5,7)	11,1 (11,4) ^b 9,2 (7,7) ^c	276 (17,8)

Studie	Behandlung (RP)	Alter MW (SD)	Geschlecht		Rasse		Gewicht (kg) MW (SD)	BMI (kg/m ²) MW (SD)	Zeit bis Diagnose (Jahre) MW (SD)	Anteil heFH n (%)
			m n (%)	w n (%)	weiß n (%)	andere ^a n (%)				
OPTIONS I	Ezetimib 10 (N=47)	63,9 (10,3)	36 (76,6)	11 (23,4)	43 (91,5)	4 (8,5)	91,9 (22,3)	30,8 (5,9)	12,0 (8,6)	4 (8,5)
	Atorvastatin 80 (N=47)	63,2 (10,9)	33 (70,2)	14 (29,8)	41 (87,2)	6 (12,8)	88,0 (18,1)	30,2 (6,0)	12,2 (8,0)	4 (8,5)
	Rosuvastatin 40 (N=45)	57,5 (10,0)	32 (71,1)	13 (28,9)	33 (73,3)	12 (26,7)	89,5 (20,2)	30,8 (6,9)	8,9 (7,0)	10 (22,2)
	Alirocumab 75/150 (N=47)	64,2 (10,4)	31 (66,0)	16 (34,0)	43 (91,5)	4 (8,5)	86,7 (16,1)	29,8 (5,4)	14,0 (11,6)	6 (12,8)
OPTIONS II	Ezetimib 10 (N=53)	63,1 (10,2)	31 (58,5)	22 (41,5)	46 (86,8)	7 (13,2)	85,8 (14,9)	30,2 (5,4)	11,6 (9,8)	8 (15,1)
	Rosuvastatin 40 (N=53)	60,6 (10,1)	38 (71,7)	15 (28,3)	44 (83,0)	9 (17,0)	89,2 (22,6)	31,5 (6,7)	10,1 (7,5)	9 (17,0)
	Alirocumab 75/150 (N=54)	57,9 (8,9)	28 (51,9)	26 (48,1)	42 (77,8)	12 (22,2)	86,4 (18,4)	30,2 (6,0)	8,4 (6,4)	6 (11,1)
RP: Randomisierte Population; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten für das entsprechende Charakteristikum; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>) ^a Dazu zählen „schwarz/afro-amerikanisch“, „asiatisch“, „amerikanisch-indisch/alaska native“, „native hawaiianisch/andere“, „weiß-schwarz“, „weiß-asiatisch“, „weiß-amerikanisch-indisch“ und weitere ^b heFH-Patienten ^c nicht-FH-Patienten										

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

Studie	Behandlung (RP)	jeglicher kardiovaskulärer Risikofaktor n (%)	Koronare Herzkrankheit n (%)	Risiko- äquivalent n (%)	Kardiovaskuläres Risiko	
					Sehr hoch ^a n (%)	Hoch ^b n (%)
FH I	Placebo (N=163)	85 (52,1)	78 (47,9)	25 (15,3)	85 (52,1)	78 (47,9)
	Alirocumab 75/150 (N=323)	164 (50,8)	147 (45,5)	54 (16,7)	164 (50,8)	159 (49,2)
FH II	Placebo (N=82)	32 (39,0)	31 (37,8)	4 (4,9)	32 (39,0)	50 (61,0)
	Alirocumab 75/150 (N=167)	64 (38,3)	57 (34,1) 8	15 (9,0)	64 (38,3)	103 (61,7)
HIGH FH	Placebo (N=35)	23 (65,7)	22 (62,9)	5 (14,3)	23 (65,7)	12 (34,3)
	Alirocumab 150 (N=72)	38 (52,8)	31 (43,1)	13 (18,1)	38 (52,8)	34 (47,2)
COMBO I	Placebo (N=107)	106 (99,1)	83 (77,6)	51 (47,7)	107 (100,0)	0
	Alirocumab 75/150 (N=209)	206 (98,6)	164 (78,5)	85 (40,7)	209 (100,0)	0
COMBO II	Ezetimib 10 (N=241)	241 (100)	212 (88,0)	72 (29,9)	241 (100,0)	0
	Alirocumab 75/150 (N=479)	477 (99,6)	437 (91,2)	151 (31,5)	479 (100,0)	0
LONG TERM	Placebo (N=788)	718 (91,1)	552 (70,1)	323 (41,0)	728 (92,4)	60 (7,6)
	Alirocumab 150 (1553)	1403 (90,3)	1055 (67,9)	639 (41,1)	1413 (91,0)	140 (9,0)

Studie	Behandlung (RP)	jeglicher kardiovaskulärer Risikofaktor n (%)	Koronare Herzkrankheit n (%)	Risiko- äquivalent n (%)	Kardiovaskuläres Risiko	
					Sehr hoch ^a n (%)	Hoch ^b n (%)
OPTIONS I	Ezetimib 10 (N=47)	41 (87,2)	35 (74,5)	15 (31,9)	36 (76,6)	11 (23,4)
	Atorvastatin 80 (N=47)	37 (78,7)	31 (66,0)	16 (34,0)	32 (68,1)	15 (31,9)
	Rosuvastatin 40 (N=45)	26 (57,8)	22 (48,9)	8 (17,8)	25 (55,6)	20 (44,4)
	Alirocumab 75/150 (N=47)	36 (76,6)	33 (70,2)	10 (21,3)	33 (70,2)	14 (29,8)
OPTIONS II	Ezetimib 10 (N=53)	38 (71,7)	32 (60,4)	11 (20,8)	35 (66,0)	18 (34,0)
	Rosuvastatin 40 (N=53)	41 (77,4)	36 (67,9)	14 (26,4)	38 (71,7)	15 (28,3)
	Alirocumab 75/150 (N=54)	39 (72,2)	32 (59,3)	11 (20,4)	35 (64,8)	19 (35,2)

RP: Randomisierte Population; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten mit entsprechenden Erkrankungen/Charakteristika;

^a definiert als Patienten mit koronarer Herzkrankheit (akuter oder stummer Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, koronare Revaskularisation, andere diagnostizierte, klinisch relevante koronare Herzkrankheit) oder Risikoäquivalent (periphere arterielle Verschlusskrankheit, ischämischer Schlaganfall, moderate Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 und mindestens zwei weitere Risikofaktoren (Details siehe Tabelle 4-26)) mit LDL-C-Wert ≥ 70 mg/dl (1.81 mmol/l)

^b definiert als alle anderen eingeschlossenen Patienten mit LDL-C-Wert ≥ 100 mg/dl (2.59 mmol/l)

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

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

Studiendesign und Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien

ODYSSEY-Studienprogramm

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab wurden in einem umfangreichen Phase-III-Programm untersucht. Die acht²⁶ in die Bewertung eingeschlossenen Studien aus dem ODYSSEY-Studienprogramm haben hinsichtlich der eingeschlossenen Patienten, der Behandlungsarme, der untersuchten Endpunkte und der statistischen Auswertungen ein sehr einheitliches Design. Es handelt sich bei allen Studien um randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische und multinationale (Ausnahme: COMBO I, ausschließlich in den USA durchgeführt) Studien im Parallelgruppendesign. In die Studien wurden erwachsene Hypercholesterinämie-Patienten mit hohem oder sehr hohem kardiovaskulärem Risiko eingeschlossen, welche die LDL-C-Zielwerte mit ihrer bestehenden lipidmodifizierenden Therapie nicht erreichen. Der primäre Endpunkt aller Studien war die prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 24 Wochen Behandlung.

In allen Studien waren die Patienten angehalten, während der gesamten Studiendauer eine Diät nach *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) *Therapeutic Lifestyle Changes* (TLC) oder eine gleichwertige Diät einzuhalten. In allen Studien erhielten die Patienten eine Hintergrundtherapie mit einem Statin, entweder in maximal tolerierter Dosis (in sechs der acht in die Bewertung eingeschlossenen Studien) oder in einer fixen Dosierung. Als maximal tolerierte Dosis wurden im Rahmen der ODYSSEY-Studien folgende Statindosen definiert: 20 mg oder 40 mg Rosuvastatin täglich, 40 mg oder 80 mg Atorvastatin täglich oder 80 mg Simvastatin täglich, wenn es seit mindestens einem Jahr eingenommen wurde. Patienten, die mit keiner der oben genannten Statindosen behandelt werden konnten, sollten mit einer Statindosis behandelt werden, die vom Arzt für den Patienten als geeignet erachtet wird. Akzeptierte Gründe für geringere Statindosen waren Nebenwirkungen der Statine, ein fortgeschrittenes Alter des Patienten, ein niedriger BMI, regionale medizinische Therapiepraxis und Zulassung, Begleitmedikationen sowie Komorbiditäten. Die Gründe mussten in der Patientenakte dokumentiert werden. Für die Randomisierung der Patienten war die Behandlung mit einer Hochdosis-Statintherapie (d.h. Behandlung mit 20 mg bis 40 mg Rosuvastatin oder 40 mg bis 80 mg Atorvastatin täglich) ein Stratifizierungsfaktor und bei der statistischen Auswertung wurden entsprechende Subgruppenanalysen durchgeführt. In allen Studien mit Ausnahme von COMBO II war es den Patienten möglich, neben einem Statin eine weitere LMT zu erhalten. Erlaubt waren Ezetimib (außer in OPTIONS I und OPTIONS II), die Gallensäure-Komplexbildner Cholestyramin, Colestipol und Colesevelam, außerdem Nikotinsäure, Fenofibrat sowie Omega-3-Fettsäuren (≥ 1000 mg täglich). Die Interventionen und jeweiligen Hintergrundtherapien in den einzelnen Studien sind in Tabelle 4-9 dargestellt. Die Anteile der

²⁶ Die Studie ODYSSEY CHOICE I war nicht Teil der Zulassungsunterlagen von Alirocumab. Die Studie endete im Mai 2015 und die Ergebnisse wurden bisher nicht publiziert. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegt kein abschließender Studienbericht vor, sondern lediglich ein Kurzbericht der wichtigsten Ergebnisse (Key Results Memo). Aus den obigen Gründen wird die Studie CHOICE I nicht zur Bewertung herangezogen. Die Darstellung der bislang verfügbaren Daten von CHOICE I erfolgt gesondert in Anhang 4-G.

Patienten mit einer Hochdosis-Statintherapie und einer zusätzlichen LMT sind in Tabelle 4-10 zusammengefasst.

In allen Studien wurde die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie „maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung“ (mLMT) umgesetzt, was die folgende Gegenüberstellung getrennt nach „maximal tolerierte diätische Therapie“ sowie „maximal tolerierte medikamentöse Therapie“²⁷ in Tabelle 4-13 verdeutlicht.

²⁷ Der G-BA weist in der Niederschrift zum Beratungsgespräch darauf hin, dass keine Evidenz für die Überlegenheit einer Kombination von Statinen mit anderen Lipidsenkern gegenüber der Monotherapie mit Statinen vorliegt [4]. Dementsprechend erfordert die maximale tolerierte medikamentöse Therapie zur Lipidsenkung nicht zwingend eine Kombinationstherapie.

Tabelle 4-13: Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den ODYSSEY-Studien

Studie	Komparator	Maximal tolerierte diätische Therapie	Maximal tolerierte medikamentöse Therapie
FH I	Placebo _{+mLMT}	Diät nach NCEP ATP III TLC oder gleichwertige Diät	maximal tolerierte Tagesdosis Statin nach Ermessen des Prüfarztes mit oder ohne weitere LMT
FH II	Placebo _{+mLMT}	Diät nach NCEP ATP III TLC oder gleichwertige Diät	maximal tolerierte Tagesdosis Statin nach Ermessen des Prüfarztes mit oder ohne weitere LMT
HIGH FH	Placebo _{+mLMT}	Diät nach NCEP ATP III TLC oder gleichwertige Diät	maximal tolerierte Tagesdosis Statin nach Ermessen des Prüfarztes mit oder ohne weitere LMT
COMBO I	Placebo _{+mLMT}	Diät nach NCEP ATP III TLC oder gleichwertige Diät	maximal tolerierte Tagesdosis Statin nach Ermessen des Prüfarztes mit oder ohne weitere LMT
COMBO II	Ezetimib _{+mLMT}	Diät nach NCEP ATP III TLC oder gleichwertige Diät	maximal tolerierte Tagesdosis Statin nach Ermessen des Prüfarztes mit Ezetimib
LONG TERM	Placebo _{+mLMT}	Diät nach NCEP ATP III TLC oder gleichwertige Diät	maximal tolerierte Tagesdosis Statin nach Ermessen des Prüfarztes mit oder ohne weitere LMT
OPTIONS I	Ezetimib _{+mLMT}	Diät nach NCEP ATP III TLC oder gleichwertige Diät	Hochdosis-Atorvastatin mit Ezetimib mit oder ohne weitere LMT
	Atorvastatin _{mLMT}	Diät nach NCEP ATP III TLC oder gleichwertige Diät	Maximale Tagesdosis Atorvastatin mit oder ohne weitere LMT (ohne Ezetimib)
	Rosuvastatin _{mLMT}	Diät nach NCEP ATP III TLC oder gleichwertige Diät	Maximale Tagesdosis Rosuvastatin mit oder ohne weitere LMT (ohne Ezetimib)
OPTIONS II	Ezetimib _{+mLMT}	Diät nach NCEP ATP III TLC oder gleichwertige Diät	Hochdosis-Rosuvastatin mit Ezetimib mit oder ohne weitere LMT
	Rosuvastatin _{mLMT}	Diät nach NCEP ATP III TLC oder gleichwertige Diät	Maximale Tagesdosis Rosuvastatin mit oder ohne weitere LMT (ohne Ezetimib)

Die Behandlung der Patienten mit

- der maximal tolerierten Dosis Statin nach Ermessen des Prüfarztes bzw. mit einer Hochdosis-Statintherapie
- einer zusätzlichen optionalen und stabil gehaltenen lipidmodifizierenden Therapie bzw. der zusätzlichen Ezetimib-Therapie
- der Einhaltung einer Diät gemäß Einschlusskriterium

umfasst alle Voraussetzungen der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II

Die Studien FH I und FH II sind hinsichtlich des Studiendesigns und der eingeschlossenen Patienten nahezu identisch. Eingeschlossen wurden jeweils Patienten mit heFH, deren LDL-C-Werte mit einer maximal tolerierten Statindosis mit oder ohne weitere lipidmodifizierende Therapien nicht adäquat kontrolliert waren. Dabei galten LDL-C-Werte von ≥ 70 mg/dl [1,81 mmol/l] für Patienten mit vorangegangener kardiovaskulärer Erkrankung bzw. ≥ 100 mg/dl [2,59 mmol/l] für Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung als Grenzwerte für den Einschluss in die Studie. Die Studienpopulationen in FH I und FH II waren aufgrund der identischen Ein- und Ausschlusskriterien sehr ähnlich: > 90 % Weiße mit einem Durchschnittsalter von 51,9 (FH I) bzw. 53,2 (FH II) Jahren und einem durchschnittlichen BMI von 29,3 (FH I) bzw. 28,3 kg/m² (FH II). Der Anteil der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko lag in der Studie FH I bei 51,2 % und in FH II bei 38,6 %.

Die 486 (FH I) bzw. 249 (FH II) eingeschlossenen Patienten wurden randomisiert im Verhältnis 2:1 der Behandlung mit Alirocumab oder Placebo zusätzlich zu ihrer bestehenden mLMT zugeteilt. Die doppelblinde Behandlungsphase dauerte 18 Monate. Daran schloss sich eine achtwöchige Follow-up-Phase an. Des Weiteren hatten die Patienten die Möglichkeit im Anschluss an die Studie FH I oder FH II an der offenen Extensionsstudie ODYSSEY OLE teilzunehmen. Das Studiendesign der Studien FH I und FH II ist schematisch in Abbildung 4-4 dargestellt.

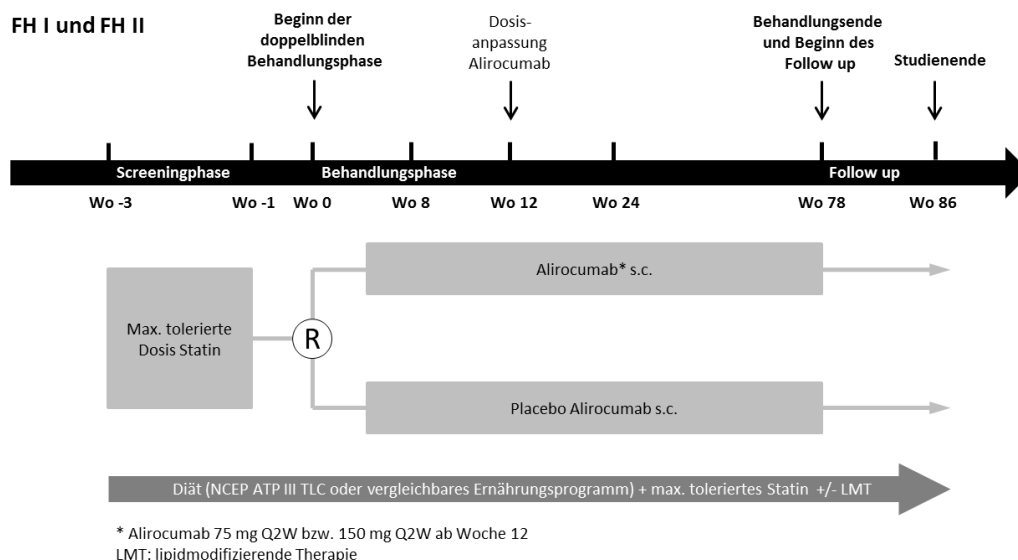


Abbildung 4-4: Schematische Darstellung des Studiendesigns von ODYSSEY FH I und II.

Alle eingeschlossenen Patienten wurden mit einer maximal-tolerierten Statindosis entsprechend der Definition des ODYSSEY-Studienprogramms behandelt. Der Anteil der Patienten, deren Statindosis einer Hochdosistherapie entsprach, lag in beiden Studien über 80 %. Eine weitere LMT, zusätzlich zur Statintherapie, erhielten in der Studie FH I 64,4 % der Patienten in der Placebo-Gruppe und 59,4 % in der Alirocumab-Gruppe, dabei handelte es sich in den meisten Fällen um Ezetimib. In der Studie FH II erhielten 65,9 % der Patienten in der Placebo-Gruppe und 68,9 % in der Alirocumab-Gruppe eine weitere LMT, dabei handelte es sich ebenfalls in den meisten Fällen um Ezetimib. Zusätzlich zu ihrer Hintergrundtherapie, die im Studienverlauf nur in Ausnahmefällen verändert werden konnte, erhielten die Patienten 75 mg Alirocumab s.c. oder Placebo s.c. alle zwei Wochen. Nach zwölfwöchiger Behandlung konnte basierend auf der in Woche 8 erreichten LDL-C-Senkung eine verblindete Anpassung der Alirocumab-Dosis auf 150 mg vorgenommen werden (Kriterium: kein Erreichen des LDL-C-Zielwertes von ≤ 70 mg/dl). Für 56,6 % (FH I) bzw. 61,4 % (FH II) der Patienten, die nach Woche 12 mit Alirocumab behandelt wurden, war die LDL-C-Senkung mit 75 mg Alirocumab in Woche 8 ausreichend für die Zielwerterreichung und es war keine Hochdosierung erforderlich.

Für die Nutzenbewertung von Alirocumab ist jeweils die gesamte Studienpopulation der Studien FH I und FH II relevant, da sich alle Patienten im Anwendungsgebiet von Alirocumab befinden und zulassungskonform behandelt wurden.

ODYSSEY HIGH FH

Die Studie HIGH FH ist hinsichtlich des Studiendesigns den Studien FH I und II sehr ähnlich. Es wurden ebenfalls heFH-Patienten, deren LDL-C-Werte mit einer maximal tolerierten Statindosis mit oder ohne weitere lipidmodifizierende Therapien nicht adäquat kontrolliert waren, eingeschlossen. Allerdings galt hier ein LDL-C-Wert von ≥ 160 mg/dl [4,14 mmol/l] als Grenzwert für den Einschluss in die Studie, d.h. die eingeschlossenen heFH-Patienten hatten deutlich höhere LDL-C-Ausgangswerte als die Patienten in den Studien FH I und II. Die eingeschlossenen Patienten waren in der Mehrheit Weiße (87,9 %) mit einem Durchschnittsalter von 50,6 Jahren und einem mittleren BMI von 28,9 kg/m². Der Anteil der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko lag bei 57,0 %. Einzig in Bezug auf das Geschlecht gab es einen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, der Anteil der Frauen lag im Alirocumab-Arm mit 51,4 % deutlich höher als im Placebo-Arm mit 37,1 %.

Die 107 eingeschlossenen Patienten wurden randomisiert im Verhältnis 2:1 der Behandlung mit Alirocumab oder Placebo zusätzlich zu ihrer bestehenden mLMT zugeteilt. Die doppelblinde Behandlungsphase dauerte 18 Monate. Daran schloss sich eine achtwöchige Follow-up-Phase an. Des Weiteren hatten die Patienten die Möglichkeit im Anschluss an die Studie HIGH FH an der offenen Extensionsstudie ODYSSEY OLE teilzunehmen.

Alle eingeschlossenen Patienten wurden mit einer maximal tolerierten Statindosis entsprechend der Definition des ODYSSEY-Studienprogramms behandelt. Der Anteil der Patienten, deren Statindosis einer Hochdosistherapie entsprach, lag über 70 %. Eine weitere LMT, zusätzlich zur Statintherapie, erhielten 22,2 % (Alirocumab-Arm) bzw. 34,3 %

(Placebo-Arm) der Patienten, in den meisten Fällen Ezetimib. Zusätzlich zu ihrer Hintergrundtherapie, die im Studienverlauf nur in Ausnahmefällen verändert werden konnte, erhielten die Patienten 150 mg Alirocumab s.c. oder Placebo s.c. alle zwei Wochen.

Das Studiendesign der Studie HIGH FH ist schematisch in Abbildung 4-5 dargestellt.

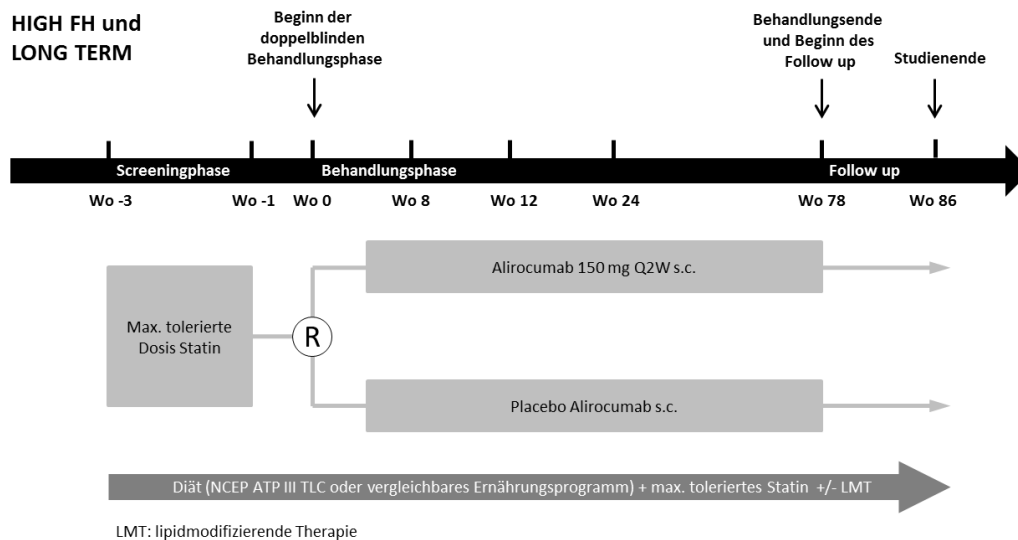


Abbildung 4-5: Schematische Darstellung des Studiendesigns von ODYSSEY HIGH FH und LONG TERM.

Für die Nutzenbewertung von Alirocumab ist die gesamte Studienpopulation der Studie HIGH FH relevant, da sich alle Patienten im Anwendungsgebiet von Alirocumab befinden und zulassungskonform behandelt wurden.

ODYSSEY COMBO I

Die Studie COMBO I untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab bei Hypercholesterinämie-Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, deren LDL-C-Werte mit einer maximal tolerierten Statindosis mit oder ohne weitere lipidmodifizierende Therapien nicht adäquat kontrolliert waren. Dabei galten LDL-C-Werte von ≥ 70 mg/dl [1,81 mmol/l] für Patienten mit vorangegangener kardiovaskulärer Erkrankung bzw. ≥ 100 mg/dl [2,59 mmol/l] für Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung als Grenzwerte für den Einschluss in die Studie. Die Patienten waren > 80 % Weiße mit einem Durchschnittsalter von 63,0 Jahren und einem mittleren BMI von $32,4 \text{ kg/m}^2$. Alle Patienten hatten aufgrund einer vorangegangenen kardiovaskulären Erkrankung (78,2 %) oder dem Vorliegen entsprechender Risikoäquivalente ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko.

Die 316 eingeschlossenen Patienten wurden randomisiert im Verhältnis 2:1 der Behandlung mit Alirocumab oder Placebo zusätzlich zu ihrer bestehenden mLMT zugeteilt. Die doppelblinde Behandlungsphase dauerte 12 Monate. Daran schloss sich eine achtwöchige Follow-up-Phase an. Das Studiendesign der Studie COMBO I ist schematisch in Abbildung 4-6 dargestellt.

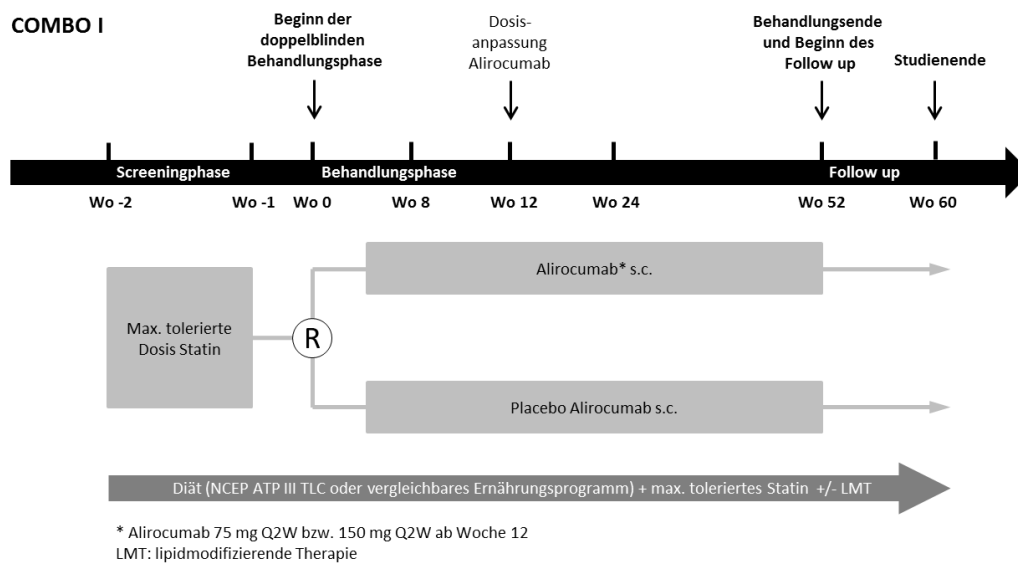


Abbildung 4-6: Schematische Darstellung des Studiendesigns von ODYSSEY COMBO I.

99,7 % der eingeschlossenen Patienten wurden mit einer maximal-tolerierten Statindosis entsprechend der Definition des ODYSSEY-Studienprogramms behandelt. Der Anteil der Patienten, deren Statindosis einer Hochdosistherapie entsprach, lag bei 57,6 %. Eine weitere LMT, zusätzlich zur Statintherapie, erhielten 43,0 % der Patienten im Placebo-Arm (14,0 % Fibrate und 10,3 % Ezetimib) und 32,5 % der Patienten im Alirocumab-Arm (9,7 % Fibrate und 7,2 % Ezetimib). Zusätzlich zu ihrer Hintergrundtherapie, die im Studienverlauf nur in Ausnahmefällen verändert werden konnte, wurden die Patienten mit 75 mg Alirocumab s.c. oder Placebo s.c. alle zwei Wochen behandelt. Nach zwölfwöchiger Behandlung konnte basierend auf der in Woche 8 erreichten LDL-C-Senkung eine verblindete Anpassung der Alirocumab-Dosis auf 150 mg vorgenommen werden (Kriterium: kein Erreichen des LDL-C-Zielwertes von ≤ 70 mg/dl). Für 83 % der Patienten, die nach Woche 12 mit Alirocumab behandelt wurden, war die LDL-C-Senkung mit 75 mg Alirocumab in Woche 8 ausreichend für die Zielwerterreichung und es war keine Hochdosierung erforderlich.

Für die Nutzenbewertung von Alirocumab ist die gesamte Studienpopulation der Studie COMBO I relevant, da sich alle Patienten im Anwendungsgebiet von Alirocumab befinden und zulassungskonform behandelt wurden.

ODYSSEY COMBO II

In die Studie COMBO II wurden wie in COMBO I Hypercholesterinämie-Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko eingeschlossen, deren LDL-C-Werte mit ihrer bestehenden Therapie nicht adäquat kontrolliert waren. Dabei wurden jedoch nur Patienten mit einer Statin-Monotherapie berücksichtigt. Als Grenzwerte für den Einschluss in die Studie galten LDL-C-Werte von ≥ 70 mg/dl [1,81 mmol/l] für Patienten mit vorangegangener kardiovaskulärer Erkrankung bzw. ≥ 100 mg/dl [2,59 mmol/l] für Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung. Die Patienten waren > 80 % Weiße mit einem

Durchschnittsalter von 61,6 Jahren und einem mittleren BMI von 30,1 kg/m². Alle Patienten hatten aufgrund einer vorangegangenen kardiovaskulären Erkrankung (90,1 %) oder dem Vorliegen entsprechender Risikoäquivalente ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko.

Die 720 eingeschlossenen Patienten wurden randomisiert im Verhältnis 2:1 der Behandlung mit Alirocumab oder Ezetimib zusätzlich zu ihrer bestehenden mLMT zugeteilt. Die doppelblinde Behandlungsphase dauerte 24 Monate. Daran schloss sich eine achtwöchige Follow-up-Phase an.

99,9 % der eingeschlossenen Patienten wurden mit einer maximal-tolerierten Statindosis entsprechend der Definition des ODYSSEY-Studienprogramms behandelt. Der Anteil der Patienten, deren Statindosis einer Hochdosistherapie entsprach, lag bei 66,7 %. Entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien erhielten weniger als 3 % der Patienten eine weitere LMT und kein Patient bekam Ezetimib als Hintergrundtherapie. Zusätzlich zu ihrer Statin-Hintergrundtherapie, die im Studienverlauf nur in Ausnahmefällen verändert werden konnte, wurden die Patienten mit 75 mg Alirocumab s.c. alle zwei Wochen oder 10 mg Ezetimib p.o. täglich behandelt. Nach zwölfwöchiger Behandlung konnte basierend auf der in Woche 8 erreichten LDL-C-Senkung eine verblindete Anpassung der Alirocumab-Dosis auf 150 mg vorgenommen werden (Kriterium: kein Erreichen des LDL-C-Zielwertes von ≤ 70 mg/dl). Für 81 % der Patienten, die nach Woche 12 mit Alirocumab behandelt wurden, war die LDL-C-Senkung mit 75 mg Alirocumab in Woche 8 ausreichend für die Zielwerterreichung und es war keine Hochdosierung erforderlich. Das Studiendesign der Studie COMBO II ist schematisch in Abbildung 4-7 dargestellt.

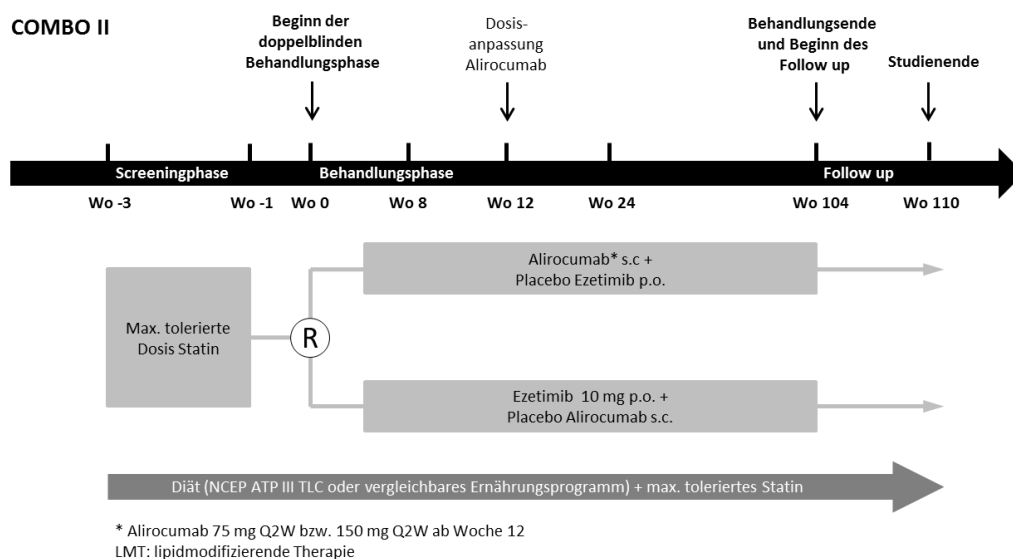


Abbildung 4-7: Schematische Darstellung des Studiendesigns von ODYSSEY COMBO II.

ODYSSEY LONG TERM

Die Studie LONG TERM ist mit 2.341 eingeschlossenen Patienten die größte der ODYSSEY-Studien. Das Studiendesign ähnelt den FH-Studien. In die Studie LONG TERM wurden

sowohl heFH-Patienten mit oder ohne vorausgegangene KHK oder Risikoäquivalente (siehe Tabelle 4-12) als auch Hypercholesterinämie-Patienten mit vorausgegangener KHK oder Risikoäquivalente, deren LDL-C-Werte mit einer maximal tolerierten Statindosis mit oder ohne weitere lipidmodifizierende Therapien nicht adäquat kontrolliert waren, eingeschlossen. Dabei galt ein LDL-C-Wert von ≥ 70 mg/dl [1,81 mmol/l] als Grenzwert für den Einschluss in die Studie. Die Patienten waren > 90 % Weiße mit einem Durchschnittsalter von 60,5 Jahren und einem mittleren BMI von $30,3$ kg/m². Der Anteil der heFH-Patienten lag bei 17,8 % und insgesamt hatten 91,5 % der Patienten ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko.

Die 2341 eingeschlossenen Patienten wurden randomisiert im Verhältnis 2:1 der Behandlung mit Alirocumab oder Placebo zusätzlich zu ihrer bestehenden mLMT zugeteilt. Die doppelblinde Behandlungsphase dauerte 18 Monate. Daran schloss sich eine achtwöchige Follow-up-Phase an. Des Weiteren hatten die Patienten die Möglichkeit im Anschluss an die Studie LONG TERM an der offenen Extensionsstudie ODYSSEY OLE teilzunehmen.

99,9 % der eingeschlossenen Patienten wurden mit einer maximal-tolerierten Statindosis entsprechend der Definition des ODYSSEY-Studienprogramms behandelt. Der Anteil der Patienten mit einer Hochdosis-Statintherapie lag bei 44,1 %²⁸. Neben der Statintherapie erhielten 22,8 % der Patienten eine weitere LMT. Dabei handelte es sich bei 14,3 % der Patienten um Ezetimib, bei 6,3 % um Fibrate, bei 2,2 % um Nikotinsäurederivate und bei 1,5% um Gallensäure-Komplexbildner. Die Patienten erhielten zusätzlich zu ihrer Hintergrundtherapie, die im Studienverlauf nur in Ausnahmefällen verändert werden konnte, 150 mg Alirocumab s.c. oder Placebo s.c. alle zwei Wochen. Das Behandlungsschema entspricht dem in Abbildung 4-5 schematisch dargestellten Studiendesign.

Für die Nutzenbewertung von Alirocumab ist die gesamte Studienpopulation der Studie LONG TERM relevant, da sich alle Patienten im Anwendungsgebiet von Alirocumab befinden und zulassungskonform behandelt wurden.

ODYSSEY OPTIONS I

Die Studie OPTIONS I schloss Hypercholesterinämie-Patienten ein, deren LDL-C-Werte mit einer nicht-maximalen Statindosis (20 mg oder 40 mg Atorvastatin) mit oder ohne weitere LMT nicht adäquat kontrolliert waren. Als Grenzwerte für den Einschluss in die Studie galten LDL-C-Werte von ≥ 70 mg/dl [1,81 mmol/l] für Patienten mit vorangegangener kardiovaskulärer Erkrankung bzw. ≥ 100 mg/dl [2,59 mmol/l] für Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung. Die Patienten waren zu > 80 % Weiße mit einem Durchschnittsalter von 62,9 Jahren und einem mittleren BMI von $31,0$ kg/m². Der Anteil der

²⁸ Im Vergleich zu den anderen Studien des ODYSSEY Studienprogramms wurden weniger Patienten mit einem Hochdosis-Statin behandelt. Die Subgruppenanalyse für Patienten mit und ohne Hochdosisstatin für den Endpunkt „prozentuale Änderung des LDL-C-Wertes nach 24 Wochen“ zeigte jedoch keinen Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Statinbehandlung (p-Wert für Interaktion: $p = 0,7543$; siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Des Weiteren wurde – wie bei allen Studien des ODYSSEY Studienprogramms – für jeden Patienten durch den Prüfarzt die individuelle maximal tolerierte Statintherapie nach den präspezifizierten Vorgaben bestimmt. Aus den genannten Gründen wird gesamte Studienpopulation der Studie LONG TERM als relevant für die Nutzenbewertung erachtet.

heFH-Patienten lag bei 9,0 %. Insgesamt hatten 60,3 % der Patienten ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko (52,6 % in der Atorvastatin-20 mg-Gruppe und 67,7 % in der Atorvastatin-40 mg-Gruppe).

Patienten, die beim Screening nicht mindestens vier Wochen auf einer stabilen Dosis Atorvastatin (20 oder 40 mg) waren, sowie Patienten, die von einem anderen Statin auf Atorvastatin wechselten, oder Patienten, die nicht mit einem Statin behandelt wurden, obwohl sie nach Leitlinie bereits hätten behandelt werden müssen, wurden im Rahmen des Screenings für vier Wochen offen mit 20 mg oder 40 mg Atorvastatin – nach Ermessen des Prüfarztes – behandelt. Anschließend erfolgte die Randomisierung.

Das Studiendesign der Studie OPTIONS I ist schematisch in Abbildung 4-8 dargestellt.

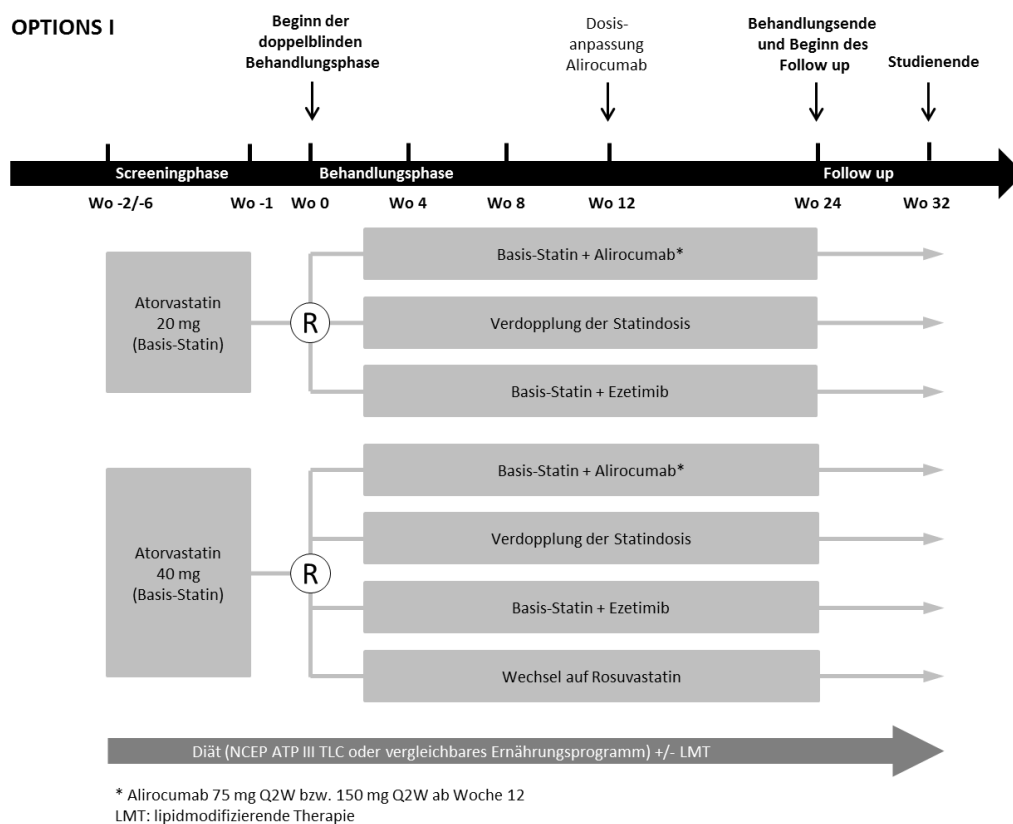


Abbildung 4-8: Schematische Darstellung des Studiendesigns von ODYSSEY OPTIONS I.

In der Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Alirocumab oder Ezetimib in Kombination mit 20 oder 40 mg Atorvastatin mit oder ohne weitere LMT mit einer Verdopplung der Atorvastatin-Dosis sowie mit einem Wechsel auf Rosuvastatin verglichen. Die 355 eingeschlossenen Patienten wurden in folgende sieben Behandlungsgruppen randomisiert:

- Patienten mit 20 mg Atorvastatin-Vortherapie 1:1:1
 - Alirocumab 75/150 mg s.c. Q2W + Atorvastatin 20 mg p.o. QD

- Atorvastatin 40 mg p.o. QD
- Ezetimib 10 mg p.o. QD + Atorvastatin 20 mg p.o. QD
- Patienten mit 40 mg Atorvastatin-Vortherapie 1:1:1:1
 - Alirocumab 75/150 mg s.c. Q2W + Atorvastatin 40 mg p.o. QD
 - Atorvastatin 80 mg p.o. QD
 - Rosuvastatin 40 mg p.o. QD
 - Ezetimib 10 mg p.o. QD + Atorvastatin 40 mg p.o. QD

Die Alirocumab-Dosis konnte nach zwölfwöchiger Behandlung basierend auf der in Woche 8 erreichten LDL-C-Senkung verblindet auf 150 mg erhöht werden (Kriterium: kein Erreichen des LDL-C-Zielwertes von ≤ 70 mg/dl). Für 86 % der Patienten, die nach Woche 12 mit Alirocumab behandelt wurden, war die LDL-C-Senkung mit 75 mg Alirocumab in Woche 8 ausreichend für die Zielwerterreichung und es war keine Hochdosierung erforderlich.

Die doppelblinde Behandlungsphase dauerte 24 Wochen. Daran schloss sich eine achtwöchige Follow-up-Phase an.

Für die frühe Nutzenbewertung von Alirocumab sind lediglich die Patienten relevant, die mit 40 mg Atorvastatin vorbehandelt wurden. Laut Fachinformation wird Alirocumab bei Patienten angewendet, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen [1]. Patienten, die lediglich 20 mg Atorvastatin erhalten haben, werden aufgrund der niedrigen Statindosis für die Nutzenbewertung ausgeschlossen, da diese Vortherapie nicht den Vorgaben der Fachinformation entspricht. Die Dosis von 40 mg Atorvastatin liegt bereits im Bereich der Hochdosistherapie (40 bis 80 mg Atorvastatin) und wird daher als maximale Statintherapie interpretiert. Deshalb befindet sich die Patientengruppe mit 40 mg Atorvastatin im Anwendungsgebiet von Alirocumab und ist relevant für die Nutzenbewertung.

ODYSSEY OPTIONS II

Die Studie OPTIONS II schloss Hypercholesterinämie-Patienten ein, deren LDL-C-Werte mit einer nicht-maximalen Statindosis (10 mg oder 20 mg Rosuvastatin) mit oder ohne weitere LMT nicht adäquat kontrolliert waren. Als Grenzwerte für den Einschluss in die Studie galten LDL-C-Werte von ≥ 70 mg/dl [1,81 mmol/l] für Patienten mit vorangegangener kardiovaskulärer Erkrankung bzw. ≥ 100 mg/dl [2,59 mmol/l] für Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung. Die Patienten waren zu > 80 % Weiße mit einem Durchschnittsalter von 60,9 Jahren und einem mittleren BMI von 31,3 kg/m². Der Anteil der heFH-Patienten lag bei 13,3 %. Insgesamt hatten 63,0 % der Patienten ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko (57,9 % in der Rosuvastatin-10 mg-Gruppe und 67,5 % in der Rosuvastatin-20 mg-Gruppe).

Patienten, die beim Screening nicht mindestens vier Wochen auf einer stabilen Dosis Rosuvastatin (10 oder 20 mg) waren, sowie Patienten, die von einem anderen Statin auf Rosuvastatin wechselten, oder Patienten, die nicht mit einem Statin behandelt wurden, obwohl sie nach Leitlinie bereits hätten behandelt werden müssen, wurden im Rahmen des Screenings für vier Wochen offen mit 10 mg oder 20 mg Rosuvastatin (nach Ermessen des Prüfarztes) behandelt. Anschließend erfolgte die Randomisierung.

Das Studiendesign der Studie OPTIONS II ist schematisch in Abbildung 4-9 dargestellt.

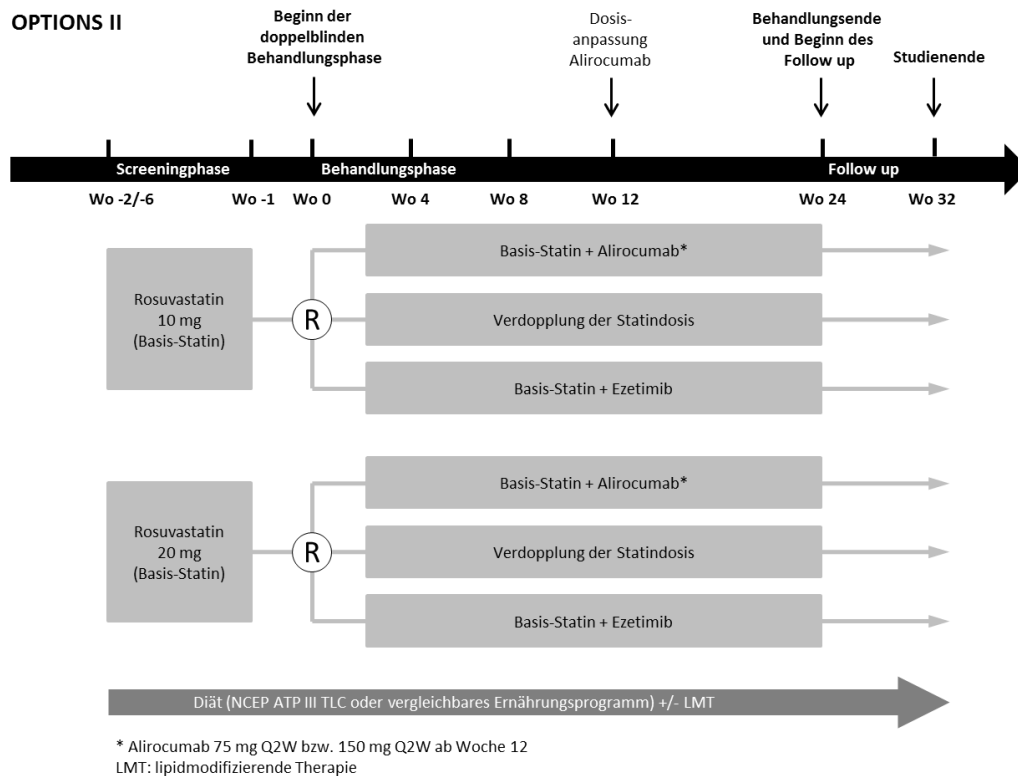


Abbildung 4-9: Schematische Darstellung des Studiendesigns von ODYSSEY OPTIONS II.

In der Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Alirocumab in Kombination mit 10 oder 20 mg Rosuvastatin mit oder ohne weitere LMT mit einer Verdopplung der Rosuvastatin-Dosis sowie einer Behandlung mit Ezetimib in Kombination mit 10 oder 20 mg Rosuvastatin mit oder ohne weitere LMT verglichen. Die 305 eingeschlossenen Patienten wurden in folgende sechs Behandlungsgruppen randomisiert:

- Patienten mit 10 mg Rosuvastatin-Vorthherapie 1:1:1
 - Alirocumab 75/150 mg s.c. Q2W + Rosuvastatin 10 mg p.o. QD
 - Rosuvastatin 20 mg p.o. QD
 - Ezetimib 10 mg p.o. QD + Rosuvastatin 10 mg p.o. QD

- Patienten mit 20 mg Rosuvastatin-Vortherapie 1:1:1:
 - Alirocumab 75/150 mg s.c. Q2W + Rosuvastatin 20 mg p.o. QD
 - Rosuvastatin 40 mg p.o. QD
 - Ezetimib 10 mg p.o. QD + Rosuvastatin 20 mg p.o. QD

Die Alirocumab-Dosis konnte nach zwölfwöchiger Behandlung basierend auf der in Woche 8 erreichten LDL-C-Senkung verblindet auf 150 mg erhöht werden (Kriterium: kein Erreichen des LDL-C-Zielwertes von ≤ 70 mg/dl). Für 82 % der Patienten, die nach Woche 12 mit Alirocumab behandelt wurden, war die LDL-C-Senkung mit 75 mg Alirocumab in Woche 8 ausreichend für die Zielwerterreichung und es war keine Hochdosierung erforderlich.

Die doppelblinde Behandlungsphase dauerte 24 Wochen. Daran schloss sich eine achtwöchige Follow-up-Phase an.

Für die frühe Nutzenbewertung von Alirocumab sind lediglich die Patienten relevant, die mit 20 mg Rosuvastatin vorbehandelt wurden. Laut Fachinformation wird Alirocumab bei Patienten angewendet, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen [1]. Patienten, die lediglich 10 mg Rosuvastatin erhalten haben, werden aufgrund der niedrigen Statindosis für die Nutzenbewertung ausgeschlossen, da diese Vortherapie nicht den Vorgaben der Fachinformation entspricht. Die Dosis von 20 mg Rosuvastatin liegt bereits im Bereich der Hochdosistherapie (20 bis 40 mg Rosuvastatin) und wird daher als maximale Statintherapie interpretiert. Deshalb befindet sich die mit 20 mg Rosuvastatin vorbehandelte Patientengruppe im Anwendungsgebiet von Alirocumab und ist relevant für die Nutzenbewertung.

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

Wie bei der Beschreibung des Studiendesigns und Patientencharakteristika bereits erwähnt, konnte in den Studien FH I, FH II, COMBO I, COMBO II, OPTIONS I und OPTIONS II die Alirocumab-Dosis individuell, aber dennoch verblindet, von 75 mg auf 150 mg nach 12 Wochen erhöht werden, sofern die Studienteilnehmer ihre LDL-C-Zielwerte in Woche 8 nicht erreicht hatten. Die Dosiserhöhung führte in allen Studien zu einer mittleren zusätzlichen LDL-C-Senkung. Für die Mehrheit der Patienten war jedoch die niedrigere Dosis ausreichend für die Zielwerterreichung (vgl. „Studiendesign und Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien“). Abbildung 4-10 zeigt beispielhaft die Ergebnisse der COMBO I zur prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes im Zeitverlauf getrennt nach mit 75 mg Alirocumab behandelten Patienten sowie mit 150 mg Alirocumab behandelten Patienten. Es wird deutlich, dass die Patienten, die in Woche 12 eine Dosiserhöhung auf 150 mg Alirocumab erhielten, erst nach Woche 12 eine optimale LDL-C-Senkung erreichten. Die individuelle Anpassung der Dosis unter Berücksichtigung der Zielwerte und des Behandlungsansprechens wurde auch in der Fachinformation zu Alirocumab umgesetzt [1].

In den Studien HIGH FH und LONG TERM wurden alle Patienten von Beginn an mit 150 mg Alirocumab behandelt.

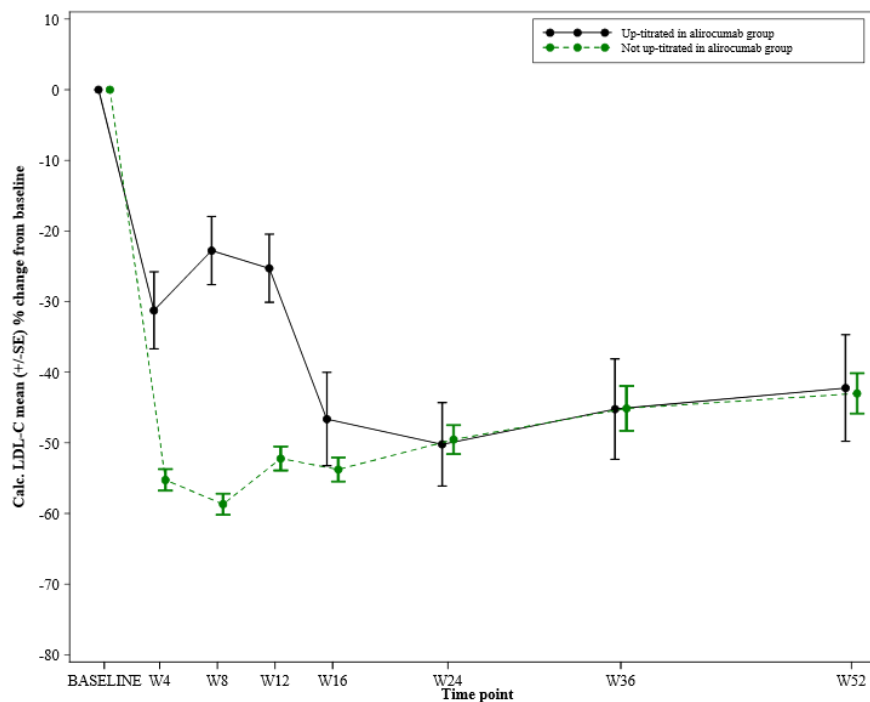


Abbildung 4-10: Prozentuale Änderung des LDL-C-Wertes getrennt nach Alirocumab-Dosis (COMBO I)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die ODYSSEY-Studien wurden weltweit durchgeführt; in drei Studien waren Prüfzentren in Deutschland involviert. Die Studienpopulation bestand in allen eingeschlossenen Studien zu über 80 % aus weißen Studienteilnehmern.

In allen Studien wird die laut Fachinformation relevante Zielpopulation durch die Studienpopulation abgebildet: Hypercholesterinämie-Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen [1]. Die betrachteten LDL-C-Zielwerte entstammen europäischen Leitlinien und sind somit für den deutschen Versorgungsalltag relevant [2, 3]. In den Studien werden heFH-Patienten sowie Hypercholesterinämie-Patienten ohne FH eingeschlossen, die aufgrund ihrer LDL-C-Werte und vorliegender Risikofaktoren, wie vorangegangener kardiovaskulärer Erkrankungen oder entsprechender Risikoäquivalente, ein hohes oder sehr hohes Risiko aufweisen, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. Diese Patienten, die bereits mit einer maximal tolerierten Statintherapie oder einer Hochdosis-Statintherapie mit oder ohne andere LMT behandelt werden, entsprechen der Zielpopulation für eine zusätzliche Behandlung mit Alirocumab.

Die Art und Anzahl der Vor- bzw. Hintergrundtherapien, welche die Patienten in den einzelnen Studien erhalten haben, decken das in Deutschland übliche Spektrum der medizinischen Versorgung ab. Statine sind das Mittel der ersten Wahl zur medikamentösen LDL-C-Senkung und werden meist in einer mittleren Dosierung gegeben. Bei unzureichender LDL-C-Senkung wird die Dosis entsprechend erhöht. Bei Patienten, die mit einer Statin-Monotherapie in hoher Dosierung keine ausreichende LDL-C-Senkung erreichen, kann diese mit weiteren LMT kombiniert werden. Als häufigste Kombinationstherapie zusätzlich zu einem Statin wird in Deutschland Ezetimib verordnet, gefolgt von Fibraten und Gallensäure-Komplexbildnern [94]. Diese Verteilung spiegelt sich auch in den ODYSSEY-Studien wieder, mit Ausnahme der Studie COMBO I, in der Fibrate die häufigste LMT vor Ezetimib waren. Nikotinsäurederivate, die in den ODYSSEY-Studien eine der möglichen LMT waren, sind in Deutschland seit 2013 nicht mehr zugelassen. Der Anteil der Patienten in den Studien, die Nikotinsäurederivate bekamen, war jedoch gering (< 10 %). Die Auswahl der Statine wurde in den Studien auf Atorvastatin, Rosuvastatin und Simvastatin begrenzt. Diese Statine wurden ausgewählt, weil sie die wirksamsten und am häufigsten verschriebenen Statine darstellen. Dies trifft auch auf Deutschland zu.

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

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
FH I	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
FH II	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
HIGH FH	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
COMBO I	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
COMBO II	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
LONG TERM	ja	ja	ja	ja	unklar	ja	niedrig
OPTIONS I	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
OPTIONS II	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

FH I, FH II, HIGH FH und COMBO I

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

Abschließend wird das Verzerrungspotential der Studien ODYSSEY FH I, FH II, HIGH FH und COMBO I als niedrig eingestuft.

COMBO II

Bei der Studie ODYSSEY COMBO II handelt es sich um eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Sowohl die Erzeugung der Randomisierungssequenz als auch die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde mittels IWRS bzw. IVRS realisiert. Die Studie ODYSSEY COMBO II ist eine doppelblinde Studie,

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

Abschließend wird das Verzerrungspotential der Studie ODYSSEY COMBO II als niedrig eingestuft.

LONG TERM

Bei der Studie ODYSSEY LONG TERM handelt es sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Sowohl die Erzeugung der Randomisierungssequenz als auch die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde mittels IWRS bzw. IVRS realisiert. Die Studie ODYSSEY LONG TERM ist eine doppelblinde Studie, d. h. Patient und behandelnde Person waren verblindet. Erhebung und Auswertung der Endpunkte erfolgte zentral und verblindet. Es handelte sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung, mit Ausnahme des Endpunkts „Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse“ (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Änderungen des Studienprotokolls, die nach Studienbeginn vorgenommen wurden, dienten hauptsächlich der Erläuterung oder der Vereinheitlichung von Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Auswertungen innerhalb der ODYSSEY-Studien. Weiterhin wurde nach Studienbeginn das Protokoll hinsichtlich des Studiendesigns geändert (Wegfall der offenen Behandlungsphase im Anschluss an die doppelblinde Behandlungsphase). Keine der durchgeführten Änderungen führte zu einer Verzerrung der Studienergebnisse.

Abschließend wird das Verzerrungspotential der Studie ODYSSEY LONG TERM als niedrig eingestuft.

OPTIONS I und OPTIONS II

Bei den Studien ODYSSEY OPTIONS I und OPTIONS II handelt es sich um randomisierte, aktiv-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studien. Sowohl die Erzeugung der Randomisierungssequenz als auch die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurden mittels *Interactive Web Response System* (IWRS) bzw. *Interactive Voice Response System* (IVRS) realisiert. Die Studien ODYSSEY OPTIONS I und OPTIONS II sind doppelblinde Studien, d. h. Patient und behandelnde Person waren verblindet. Erhebung und Auswertung der Endpunkte erfolgte zentral und verblindet. Es handelte sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Änderungen des Studienprotokolls, die nach Studienbeginn vorgenommen wurden, dienten hauptsächlich der Erläuterung oder der Vereinheitlichung von Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Auswertungen innerhalb der ODYSSEY-Studien und beinhalten keine relevanten Einflussgrößen für das Verzerrungspotential. Weiterhin wurde in der ODYSSEY OPTIONS I eine Protokolländerung hinsichtlich des Studiendesigns (offene 4-wöchige Phase mit einer Atorvastatin-Behandlung (20 oder 40 mg) im Rahmen des Screenings) sowie eine Protokolländerung in beiden Studien hinsichtlich der auszuwertenden

Patientenpopulationen (Einführung der gepoolten Atorvastatin-Regime-Analyse) durchgeführt, dies führte aber ebenfalls nicht zu einer Verzerrung der Studienergebnisse.

Abschließend wird das Verzerrungspotential der Studien ODYSSEY OPTIONS I und OPTIONS II als niedrig eingestuft.

4.3.1.2.3 Relevante Populationen – RCT

Im Rahmen der klinischen Studien von Alirocumab wurden verschiedene Populationen für unterschiedliche Fragestellungen definiert. Diese Populationen sind im Folgenden näher beschrieben und die Anzahl der Studienteilnehmer pro Behandlungsgruppe je Studie in Tabelle 4-15 dargestellt.

Population zur Darstellung der Patientencharakteristika – Randomisierte Population (RP)

Die RP umfasst alle randomisierten Patienten.

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

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

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

Die QoL-Population umfasst alle randomisierten Patienten, für die der LDL-C-Ausgangswert und mindestens ein LDL-C-Wert innerhalb der definierten Analysefenster bis Woche 24 bestimmt wurde und die zum Zeitpunkt der Messung mit der Studienintervention (Alirocumab oder Komparator) behandelt wurden. Bei Abbruch der Intervention galt der Behandlungszeitraum bis 21 Tage nach der letzten Injektion bzw. bis 3 Tage nach der letzten Kapsel. Patienten wurden ausgewertet wie randomisiert.

Population zur Auswertung der Sicherheitsendpunkte – Safety-Population

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

Tabelle 4-15: Darstellung der relevanten Populationen – RCT

Studie	Behandlung	Randomisierte Population (RP)	ITT-Population	QoL-Population	Safety-Population
		n	n (% v. RP)	n (% v. RP)	n (% v. RP)
FH I	Placebo	163	163 (100)	162 (99,4)	163 (100)
	Alirocumab 75/150	323	322 (99,7)	314 (97,2)	322 (100)
FH II	Placebo	82	81 (98,8)	80 (97,6)	81 (98,8)
	Alirocumab 75/150	167	166 (99,4)	164 (98,2)	167 (100)
HIGH FH	Placebo	35	35 (100)	35 (100)	35 (100)
	Alirocumab 150	72	71 (98,6)	70 (97,2)	72 (100)
COMBO I	Placebo	107	106 (99,1)	102 (95,3)	107 (100)
	Alirocumab 75/150	209	205 (98,1)	200 (95,7)	209 (100)
COMBO II	Ezetimib 10	241	240 (99,6)	233 (96,7)	241 (100)
	Alirocumab 75/150	479	467 (97,5)	458 (95,6)	479 (100)
LONG TERM	Placebo	788	780 (99,0)	758 (96,2)	788 (100)
	Alirocumab 150	1553	1530 (98,5)	1488 (95,8)	1550 (100)
OPTIONS I	Ezetimib 10	47	46 (97,9)		46 (97,9)
	Atorvastatin 80	47	47 (100)		47 (100)
	Rosuvastatin 40	45	45 (100)	Nicht vorhanden	45 (100)
	Alirocumab 75/150	47	46 (97,9)		47 (100)
OPTIONS II	Ezetimib 10	53	50 (94,3)		53 (100)
	Rosuvastatin 40	53	52 (98,1)	Nicht vorhanden	53 (100)
	Alirocumab 75/150	54	53 (98,1)		54 (100)

RP: Randomisierte Population; ITT: Intention to treat; QoL: Quality of life; n: Patientenzahl der entsprechend definierten Population

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	Endpunktbezeichnung				
	Morbidität				
	Reduktion kardio-vaskulärer Ereignisse	Änderung des LDL-C-Wertes		Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen	
		nach 24 Wochen	nach 52 Wochen	nach 24 Wochen	nach 52 Wochen
FH I	-	X	X	X	X
FH II	-	X	X	X	X
HIGH FH	-	X	X	X	X
COMBO I	-	X	X	X	X
COMBO II	-	X	X	X	X
LONG TERM	X	X	X	X	X
OPTIONS I	-	X	-	X	-
OPTIONS II	-	X	-	X	-
	Mortalität	Lebensqualität		Unerwünschte Ereignisse	
		nach 24 Wochen	nach 52 Wochen		
FH I	-	X	X	X	
FH II	-	X	X	X	
HIGH FH	-	X	X	X	
COMBO I	-	X	X	X	
COMBO II	-	X	X	X	
LONG TERM	-	X	X	X	
OPTIONS I	-	-	-	X	
OPTIONS II	-	-	-	X	

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

Studie	Intervention	Vergleichstherapie mLMT			
		Alirocumab _{+mLMT}	Placebo _{+mLMT}	Ezetimib _{+mLMT}	Atorvastatin _{mLMT}
FH I	X	X	-	-	-
FH II	X	X	-	-	-
HIGH FH	X	X	-	-	-
COMBO I	X	X	-	-	-
COMBO II	X	-	X	-	-
LONG TERM	X	X	-	-	-
OPTIONS I	X	-	X	X	X
OPTIONS II	X	-	X	-	X

mLMT: maximale lipidmodifizierende Therapie (Hochdosis-Statin oder Statin in maximal tolerierter Dosis mit oder ohne weitere lipidmodifizierende Therapien)
Alirocumab_{+mLMT}: Behandlung mit 75 mg oder 150 mg Alirocumab zusätzlich zur mLMT;
Placebo_{+mLMT}: Behandlung mit Placebo für Alirocumab zusätzlich zur mLMT;
Ezetimib_{+mLMT}: Behandlung mit Ezetimib zusätzlich zur mLMT;
Atorvastatin_{mLMT}: mLMT mit Atorvastatin 80 mg;
Rosuvastatin_{mLMT}: mLMT mit Rosuvastatin 40 mg

Alirocumab wurde in allen Studien in Kombination mit einer Hintergrundtherapie eingesetzt. Die Hintergrundtherapie war eine maximale lipidmodifizierende Therapie (mLMT) und bestand aus einem Statin in hoher Dosis oder einem Statin in maximal tolerierter Dosis mit oder ohne weitere lipidmodifizierende Therapien (Details zur Hintergrundtherapie in den einzelnen Studien siehe Tabelle 4-9 und Tabelle 4-10). In den Studien FH I, FH II, HIGH FH, COMBO I und LONG TERM wurde Alirocumab_{+mLMT} mit Placebo_{+mLMT} verglichen (siehe Tabelle 4-17). In den Studien COMBO II, OPTIONS I und OPTIONS II wurde Alirocumab_{+mLMT} mit Ezetimib_{+mLMT} verglichen. Darüber hinaus beinhalteten die OPTIONS-Studien noch den Vergleich von Alirocumab_{+mLMT} mit zwei Statinen in maximaler Dosierung (Atorvastatin_{mLMT} und Rosuvastatin_{mLMT}).

4.3.1.3.1 Patientenrelevante Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Morbidität: Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse

Studie	Operationalisierung
FH I	Endpunkt wurde nicht erhoben
FH II	Endpunkt wurde nicht erhoben
HIGH FH	Endpunkt wurde nicht erhoben
COMBO I	Endpunkt wurde nicht erhoben
COMBO II	Endpunkt wurde nicht erhoben
LONG TERM	<p>Das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse wurde im Rahmen der Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erfasst. UE waren alle Erkrankungen, Symptome oder medizinisch relevante Parameter, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Studie neu auftraten oder sich verschlimmerten, unabhängig davon, ob ein ursächlicher Zusammenhang zur Studienmedikation bestand oder nicht. Alle UEs wurden vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zur letzten Studienvisite dokumentiert.</p> <p>Hier dargestellt sind die kardiovaskulären UE, die im Behandlungszeitraum auftraten, d.h. von der ersten bis zur letzten Dosis der Studienmedikation + 70 Tage.</p> <p>Alle mutmaßlichen kardiovaskulären unerwünschten Ereignisse sowie alle Todesfälle wurden an das Komitee für klinische Ereignisse gemeldet, welches basierend auf verblindeten Daten eine Beurteilung vornahm.</p> <p>Der Endpunkt „Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse“ wurde als kombinierter Endpunkt (MACE, <i>major adverse cardiovascular events</i>) aus folgenden bestätigten kardiovaskulären Ereignissen ausgewertet: Tod infolge koronarer Herzkrankheit (inklusive Tod mit ungeklärter Todesursache), nicht-tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher und nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall sowie Krankenhausaufenthalt infolge instabiler Angina pectoris.</p>
OPTIONS I	Endpunkt wurde nicht erhoben
OPTIONS II	Endpunkt wurde nicht erhoben

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 „Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LONG TERM	niedrig	ja	ja	unklar	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential der Studie ODYSSEY LONG TERM ist niedrig. Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Bei der Analyse des Endpunkts „Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse“ wurde nicht die ITT-Population betrachtet, sondern die Safety-Population. Da jedoch der Anteil der Safety-Population an der randomisierten Population > 95 % betrug, ergibt sich daraus keine Verzerrung im Vergleich zur ITT-Population. Beim Endpunkt „Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse“ handelte es sich um eine Post-hoc-Auswertung eines kombinierten Endpunkts aus vier kardiovaskulären Ereignissen, die im Rahmen der Sicherheitsbeobachtung dokumentiert wurden. Da der Endpunkt nicht im Studienprotokoll präspezifiziert wurde, ist das Vorliegen einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung für diesen Endpunkt nicht auszuschließen. Das Verzerrungspotential des Endpunkts wird deshalb als hoch eingeschätzt.

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse in der Studie ODYSSEY LONG TERM

Ereignis	Patienten Placebo n/N (%)	Patienten Alirocumab n/N (%)	OR ^a [95 % KI] p-Wert	RR ^a [95 % KI] p-Wert	RD ^a [95 % KI] p-Wert
kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)	26/788 (3,3 %)	27/1550 (1,7 %)	0,52 [0,301;0,897] 0,019	0,53 [0,310;0,898] 0,019	-0,016 [-0,03;-0,002] 0,030
Tod infolge KHK inkl. Tod unklarer Ursache	7/788 (0,9%)	4/1550 (0,3%)	0,289 [0,084;0,989] 0,048	0,291 [0,085;0,989] 0,048	-0,006 [-0,013; 0,001] 0,079
nicht-tödlicher Myokardinfarkt	18/788 (2,3%)	14/1550 (0,9%)	0,390 [0,193;0,788] 0,009	0,395 [0,198;0,791] 0,009	-0,014 [-0,025; - 0,002] 0,018
tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall	2/788 (0,3%)	9/1550 (0,6%)	2,295 [0,495;10,65] 0,289	2,288 [0,495;10,56] 0,289	0,003 [-0,002; 0,008] 0,215
instabile Angina pectoris mit Krankenhausaufenthalt	1/788 (0,1%)	0/1550	0,169 [0,007;4,161] 0,277	0,170 [0,007;4,158] 0,277	-0,002 [-0,005; 0,002] 0,329
N: Patientenzahl der Safety Population; n: Anzahl der Patienten mit dem entsprechenden Ereignis; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz, KHK: koronare Herzkrankheit, MACE: <i>major adverse cardiovascular events</i> ^a OR, RR und RD ermittelt aus Vierfeldertafel					

Der Endpunkt „Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse“ wurde in der Studie LONG TERM post hoc anhand der Sicherheitsdaten ausgewertet. Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt aus vier Ereignissen (MACE, *major adverse cardiovascular events*): Tod infolge KHK, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall sowie Krankenhausaufenthalt infolge einer instabilen Angina pectoris. Der Endpunkt MACE wurde für die Post-hoc-Auswertung gewählt, weil es sich dabei um den primären Endpunkt der noch laufenden ODYSSEY OUTCOMES-Studie handelt.

In der LONG TERM-Studie war bereits nach 18 Monaten Behandlungsdauer eine deutliche Verringerung der Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse bei den Patienten zu sehen, die zusätzlich zu ihrer mLMT mit Alirocumab behandelt wurden. So traten bei 1,7 % der Patienten mit Alirocumab_{+mLMT} und bei 3,3 % der Patienten mit Placebo_{+mLMT} MACE auf (RR [95 % KI]: 0,53 [0,310;0,898]). Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 47 %. Dieser Unterschied kommt vor allem durch das seltenere Auftreten von tödlichen Ereignissen (RR [95 % KI]: 0,29 [0,085;0,989]) und nicht-tödlichen Myokardinfarkten (RR [95 % KI]: 0,40 [0,198;0,791]) in der Alirocumab-Gruppe im Vergleich zu Placebo_{+mLMT}

zustande. Das Schlaganfallrisiko und die Häufigkeit von instabiler Angina pectoris werden jedoch durch die Behandlung mit Alirocumab nicht signifikant beeinflusst.

In Abbildung 4-11 ist die Kaplan-Meier-Kurve, d.h. die Zeit bis zum Auftreten des ersten bestätigten MACE, für beide Gruppen dargestellt. Die Ereigniszeitanalyse reicht bis zum Zeitpunkt 78 Wochen. Aus der Auswertung ergibt sich ein Hazard Ratio von 0,52 (95% KI: 0,31;0,90) im Vergleich der Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} vs. Placebo_{+mLMT}.

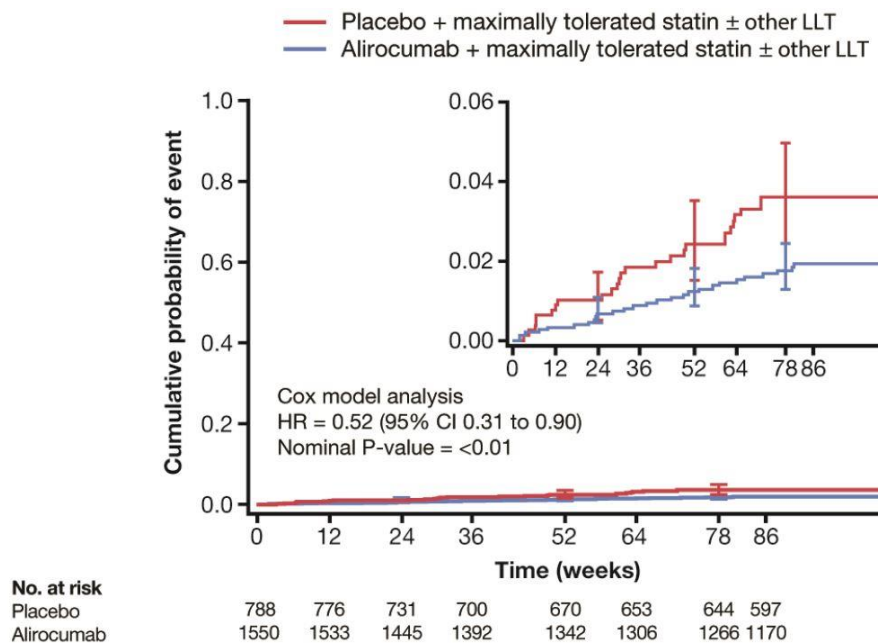


Abbildung 4-11: Post hoc Analyse der kardiovaskulären Ereignisse (MACE) in der Studie ODYSSEY LONG TERM. Kaplan-Meier-Schätzer der Zeit bis zum Auftreten des ersten bestätigten kardiovaskulären Ereignisses innerhalb des Behandlungszeitraums.

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

Die Studienergebnisse zum Endpunkt „Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse“ lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen (Erläuterungen siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2 Morbidität: Änderung des LDL-C-Wertes

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes

Studie	Operationalisierung
FH I	In Woche 0, 4, 8, 12, 16, 24, 36, 52, 64 und 78 wurde Blut abgenommen (Nüchternblut am Morgen). In einem Zentrallabor wurden die Gesamt-Cholesterinwerte ermittelt und davon ausgehend die LDL-C-Werte nach Friedewald berechnet. Dargestellt ist die prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts vom Ausgangswert zu Woche 24 bzw. 52 in der ITT-Population; definiert als: $100 \times (\text{berechneter LDL-C-Wert in Woche 24 bzw. 52} - \text{berechneter LDL-C-Ausgangswert}) / \text{berechneter LDL-C-Ausgangswert}$.
FH II	Operationalisierung entsprach der unter FH I dargestellten Operationalisierung
HIGH FH	Operationalisierung entsprach der unter FH I dargestellten Operationalisierung
COMBO I	In Woche 0, 4, 8, 12, 16, 24, 36 und 52 wurde Blut abgenommen (Nüchternblut am Morgen). In einem Zentrallabor wurden die Gesamt-Cholesterinwerte ermittelt und davon ausgehend die LDL-C-Werte nach Friedewald berechnet. Dargestellt ist die prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts vom Ausgangswert zu Woche 24 bzw. 52 in der ITT-Population; definiert als: $100 \times (\text{berechneter LDL-C-Wert in Woche 24 bzw. 52} - \text{berechneter LDL-C-Ausgangswert}) / \text{berechneter LDL-C-Ausgangswert}$.
COMBO II	In Woche 0, 4, 8, 12, 16, 24, 36, 52, 64, 76, 88 und 104 wurde Blut abgenommen (Nüchternblut am Morgen). In einem Zentrallabor wurden die Gesamt-Cholesterinwerte ermittelt und davon ausgehend die LDL-C-Werte nach Friedewald berechnet. Dargestellt ist die prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts vom Ausgangswert zu Woche 24 bzw. 52 in der ITT-Population; definiert als: $100 \times (\text{berechneter LDL-C-Wert in Woche 24 bzw. 52} - \text{berechneter LDL-C-Ausgangswert}) / \text{berechneter LDL-C-Ausgangswert}$.
LONG TERM	Operationalisierung entsprach der unter FH I dargestellten Operationalisierung
OPTIONS I	In Woche 0, 4, 8, 12, 16 und 24 wurde Blut abgenommen (Nüchternblut am Morgen). In einem Zentrallabor wurden die Gesamt-Cholesterinwerte ermittelt und davon ausgehend die LDL-C-Werte nach Friedewald berechnet. Dargestellt ist die prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts vom Ausgangswert zu Woche 24 in der ITT-Population (keine Erhebung des Endpunkts in Woche 52, da Studiendauer < 52 Wochen); definiert als: $100 \times (\text{berechneter LDL-C-Wert in Woche 24} - \text{berechneter LDL-C-Ausgangswert}) / \text{berechneter LDL-C-Ausgangswert}$.
OPTIONS II	Operationalisierung entsprach der unter OPTIONS I dargestellten Operationalisierung

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 „prozentuale Änderung des LDL-C-Wertes“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FH I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FH II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HIGH FH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
COMBO I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
COMBO II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LONG TERM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
OPTIONS I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
OPTIONS II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

FH I

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

FH II

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

HIGH FH

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

ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

COMBO I

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

COMBO II

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

LONG TERM

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

OPTIONS I

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

OPTIONS II

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

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung (ITT)	Basiswert (mg/dl)		Wert in Woche 24 (mg/dl)		%­Änderung im Vergleich zum Basiswert LSM (SE) ^a	Behandlungs- differenz ^b LSMD (SE) ^a [95 % KI] ^a p-Wert ^a H'g ^a [95% KI]
		N	MW (SD)	N	MW (SD)		
FH I	Placebo (N=163)	163	144,4 (46,8)	149	156,2 (59,8)	9,1 (2,2)	-57,9 (2,7) [-63,3;-52,6]
	Alirocumab 75/150 (N=322)	322	144,7 (51,2)	290	70,7 (41,7)	-48,8 (1,6)	<0,0001 -2,10 [-2,30;-1,91]
FH II	Placebo (N=81)	81	134,0 (41,6)	78	135,7 (44,9)	2,8 (2,8)	-51,4 (3,4) [-58,1; -44,8]
	Alirocumab 75/150 (N=166)	166	134,6 (41,3)	157	66,4 (41,8)	-48,7 (1,9)	<0,0001 -2,09 [-2,36;-1,82]
HIGH FH	Placebo (N=35)	35	201,0 (43,4)	33	183,2 (59,3)	-6,6 (4,9)	-39,1 (6,0) [-51,1; -27,1]
	Alirocumab 150 (N=71)	71	196,3 (57,9)	63	102,2 (63,4)	-45,7 (3,5)	<0,0001 -1,35 [-1,76;-0,94]
COMBO I	Placebo (N=106)	106	104,6 (32,3)	97	100,0 (35,2)	-2,3 (2,7)	-45,9 (3,3) [-52,5; -39,3]
	Alirocumab 75/150 (N=205)	205	100,3 (29,7)	198	50,4 (28,6)	-48,2 (1,9)	<0,0001 -1,70 [-1,94;-1,46]
COMBO II	Ezetimib 10 (N=240)	240	104,5 (34,1)	221	80,1 (34,5)	-20,7 (1,9)	-29,8 (2,3) [-34,4; -25,3]
	Alirocumab 75/150 (N=467)	467	108,3 (36,5)	428	51,8 (33,6)	-50,6 (1,4)	<0,0001 -1,05 [-1,21;0,89]
LONG TERM	Placebo (N=780)	780	122,0 (41,6)	708	117,3 (39,6)	0,8 (1,0)	-61,9 (1,3) [-64,3; -59,4]
	Alirocumab 150 (1530)	1530	122,8 (42,7)	1386	47,8 (37,8)	-61,0 (0,7)	<0,0001 -2,22 [-2,30;-2,13]

Studie	Behandlung (ITT)	Basiswert (mg/dl)		Wert in Woche 24 (mg/dl)		%­Änderung im Vergleich zum Basiswert LSM (SE) ^a	Behandlungs- differenz ^b LSMD (SE) ^a [95 % KI] ^a p-Wert ^a H'g ^a [95% KI]
		N	MW (SD)	N	MW (SD)		
OPTIONS I	Ezetimib 10 (N=46)	46	99,2 (29,4)	44	77,9 (40,0)	-22,6 (4,3)	-31,4 (6,1) [-47,4; -15,4] ^c <0,0001 ^c -1,11 [-1,67;-0,54]
	Atorvastatin 80 (N=47)	47	108,6 (37,5)	42	100,5 (35,5)	-4,8 (4,2)	-49,2 (6,1) [-65,0; -33,5] ^c <0,0001 ^c -1,74 [-2,30;-1,18]
	Rosuvastatin 40 (N=45)	45	109,8 (39,0)	44	84,3 (37,3)	-21,4 (4,2)	-32,6 (6,0) [-48,4; -16,9] ^c <0,0001 ^c -1,15 [-1,71;-0,60]
	Alirocumab 75/150 (N=46)	46	117,2 (37,4)	41	52,8 (44,1)	-54,0 (4,3)	-
OPTIONS II	Ezetimib 10 (N=50)	50	119,4 (48,5)	47	91,1 (48,5)	-11,0 (7,2)	-25,3 (10,1) [-50,9; 0,3] ^c 0,0136 ^c -0,50 [-1,00;0,01]
	Rosuvastatin 40 (N=52)	52	113,7 (43,3)	48	94,8 (38,6)	-15,9 (7,1)	-20,3 (10,1) [-45,8; 5,1] ^c 0,0453 ^c -0,40 [-0,90;0,10]
	Alirocumab 75/150 (N=53)	53	118,1 (32,5)	45	73,2 (51,3)	-36,3 (7,1)	-

ITT: Intention to treat; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; N: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen und keine Daten ersetzt werden mussten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); LSM: *Least Squares* Mittelwert; SE: Standardfehler (*Standard Error*); KI: Konfidenzintervall; H'g: Hedges'g

^a LSM, LSMD, SE und p-Werte basieren auf dem a priori definierten MMRM (*Mixed Model for Repeated Measures*)-Modell (Das Modell enthielt als feste Effekte Behandlung, Randomisierungsstrata gemäß IVRS sowie die Zeitpunkte, als Interaktionsterme Behandlung*Zeitpunkt und Strata*Zeitpunkt, sowie die stetigen festen Kovariaten LDL-C-Ausgangswert und Ausgangswert*Zeitpunkt). Hedges'g wurden wie in Abschnitt 4.2.5.4.1 dargestellt berechnet.

^b Die Behandlungsdifferenz wurde für jeden Behandlungsarm im Vergleich zum Alirocumab_{+mLMT}-Arm berechnet.

^c In den Studien OPTIONS I und II wurde das Signifikanzniveau α mittels Bonferroni-Adjustierung angepasst. Daraus ergab sich für OPTIONS I ein Signifikanzniveau $\alpha = 0,01$ und ein 99% Konfidenzintervall sowie für OPTIONS II ein Signifikanzniveau $\alpha = 0,0125$ und ein 98,75% Konfidenzintervall.

In allen Studien zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Behandlung mit Alirocumab gegenüber den anderen Behandlungsoptionen hinsichtlich des Ausmaßes der LDL-C-Senkung nach 24 Wochen.

Die mit Placebo_{+mLMT} kontrollierten Studien FH I, FH II, HIGH FH, COMBO I und LONG TERM zeigten eine mittlere prozentuale Änderung der LDL-C-Werte von -45,7 % (HIGH FH) bis -61,0 % (LONG TERM) nach 24 Wochen Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT}, während die prozentuale Änderung der LDL-C-Werte nach 24 Wochen Behandlung mit Placebo_{+mLMT} zwischen -6,6 % (HIGH FH) und +9,1 % (FH I) betrug. Der Unterschied in der prozentualen LDL-C-Senkung von Alirocumab_{+mLMT} zu Placebo_{+mLMT} war in allen Studien statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Der absolute Unterschied in der mittleren prozentualen Änderung des LDL-C lag nach 24 Wochen Behandlung zwischen -39,1 % (HIGH FH) und -61,9 % (LONG TERM). Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenzen Hedges'g zeigt, dass der Behandlungsunterschied von Alirocumab_{+mLMT} im Vergleich zu Placebo_{+mLMT} einen sehr großen und klinisch relevanten Effekt darstellt ($H'g < -1,3$)²⁹.

Darüber hinaus zeigten die Studien COMBO II, OPTIONS I und OPTIONS II ebenfalls eine deutliche Überlegenheit der Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} im Vergleich zur Behandlung mit Ezetimib_{+mLMT}. Die prozentuale Änderung der mittleren LDL-C-Werte nach 24 Wochen Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} betrug in diesen drei Studien -36,3 % (OPTIONS II) bis -54,0 % (OPTIONS I), während die prozentuale Änderung der LDL-C-Werte nach 24 Wochen Behandlung mit Ezetimib_{+mLMT} zwischen -11,0 % (OPTIONS II) und -22,6 % (OPTIONS I) lag. Im Vergleich zu Ezetimib_{+mLMT} wurde durch Alirocumab_{+mLMT} eine stärkere mittlere LDL-C-Senkung von -25,3 % (OPTIONS II) bis -31,4 % (COMBO II) nach 24 Wochen Behandlung bewirkt. Der Behandlungseffekt war in den Studien COMBO II und OPTIONS I statistisch signifikant ($p < 0,0001$), während in OPTIONS II aufgrund der großen Variabilität in der LDL-C-Senkung (in dieser Studie) und der geringen Patientenzahlen keine statistische Signifikanz erreicht wurde. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenzen Hedges'g zeigt, dass der Behandlungsunterschied von Alirocumab_{+mLMT} im Vergleich zu Ezetimib_{+mLMT} in COMBO I und OPTIONS I einen großen und damit klinisch relevanten Effekt darstellt ($H'g < -0,8$). In der OPTIONS II weist Hedges'g auf einen mittleren Effekt hin ($H'g = -0,5$).

In den beiden OPTIONS-Studien wurde die Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} des Weiteren mit einer maximalen Statintherapie verglichen. Auch dabei zeigte sich die deutliche Überlegenheit von Alirocumab_{+mLMT}. Der Wechsel von Atorvastatin auf Rosuvastatin in der Studie OPTIONS I bewirkte eine mittlere LDL-C-Senkung von -21,4 %, während durch die Verdopplung der Atorvastatindosis lediglich eine prozentuale Änderung des mittleren LDL-C von -4,8 % erreicht werden konnte. Die Verdopplung der Rosuvastatindosis in der Studie OPTIONS II führte zu einer Senkung des mittleren LDL-C von -15,9 %. Im Vergleich zu

²⁹ Nach einem Vorschlag von Cohen (1986) indiziert eine standardisierte Mittelwertdifferenz von 0,2 einen *kleinen* Effekt, 0,5 einen *mittleren* und 0,8 einen *großen* Effekt [95]. Dieser Vorschlag wurde von Rosenthal (1996) für standardisierte Mittelwertdifferenzen von 1,3 um die Definition eines *sehr großen* Effektes ergänzt [96].

Rosuvastatin_{mLMT} wurde durch Alirocumab_{+mLMT} eine stärkere mittlere LDL-C-Senkung von -20,3 % (OPTIONS II) bzw. -32,6 % (OPTIONS I) nach 24 Wochen Behandlung erzielt, der Behandlungsunterschied war jedoch nur in OPTIONS I statistisch signifikant. Im Vergleich zu Atorvastatin_{mLMT} wurde durch Alirocumab_{+mLMT} eine statistisch signifikante stärkere LDL-C-Senkung von -49,2 % (OPTIONS I) erzielt. Der Grund für die fehlende statistische Signifikanz in OPTIONS II ist vermutlich die höhere Variabilität in der LDL-C-Senkung in dieser Studie bei kleinen Patientenzahlen. Die Behandlungseffekte von Alirocumab_{+mLMT} vs. Rosuvastatin_{LMT} und Atorvastatin_{LMT} in der OPTIONS I weisen auf eine großen ($H'g < -0,8$) bzw. sehr großen Effekt ($H'g < -1,3$) hin, während der Behandlungsunterschied vs. Rosuvastatin_{LMT} in der OPTIONS II nur einen kleinen Effekt zeigt ($H'g < -0,2$).

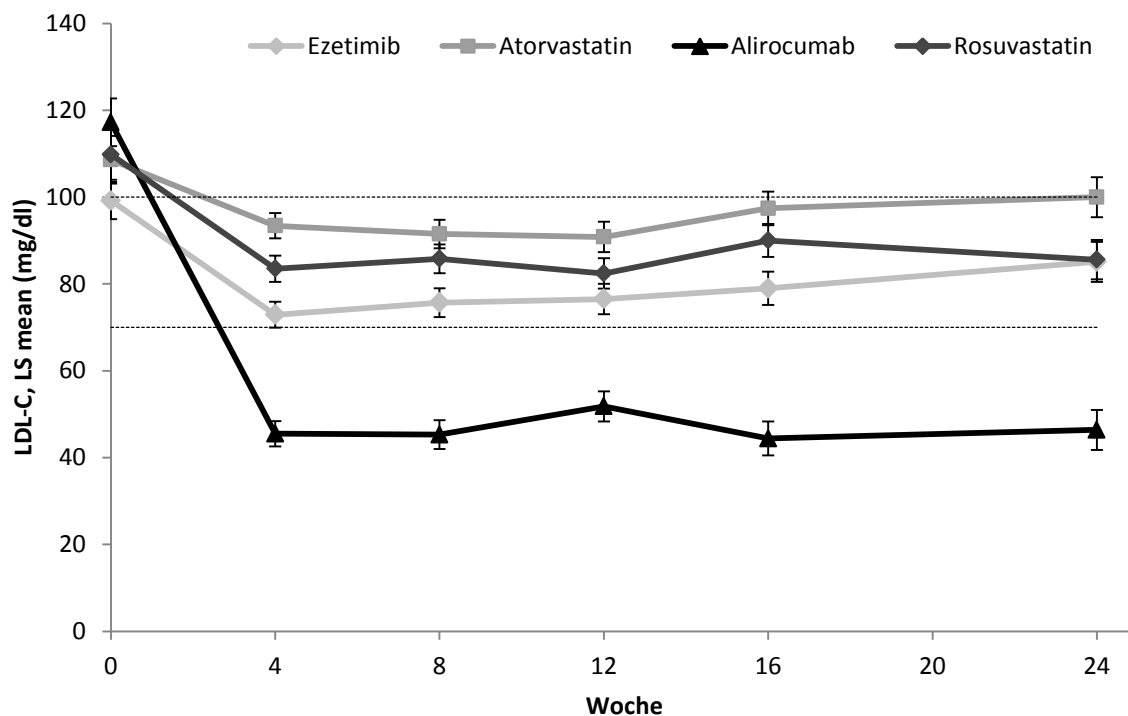


Abbildung 4-12: Prozentuale Änderung des LDL-C im Zeitverlauf in der Studie ODYSSEY OPTIONS I (ITT-Population)

In Abbildung 4-12 ist die LDL-C-Senkung im Zeitverlauf beispielhaft für die Studie OPTIONS I dargestellt. Die Wirksamkeit der Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} und der Unterschied zu den anderen Behandlungsregimen werden bereits nach vier Wochen deutlich. Das Ausmaß der LDL-C-Senkung bleibt über die gesamte Studiendauer stabil. In Woche 12 konnte die Alirocumab-Dosis von 75 mg auf 150 mg erhöht werden, wenn in Woche 8 keine ausreichende LDL-C-Senkung erreicht wurde. Dies war in der Studie OPTIONS I lediglich bei 20,9 % der Patienten erforderlich. Die Dosisanpassung wird durch einen geringen Abfall der Alirocumab-Kurve nach Woche 12 sichtbar.

Für den Endpunkt „prozentuale Änderung des LDL-C-Wertes nach 24 Wochen“ wurden in allen Studien verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind in den Studienberichten dargestellt [37, 39-44, 92]. Bei allen durchgeführten Sensitivitätsanalysen konnte der positive Effekt einer Behandlung mit Alirocumab auf den primären Endpunkt bestätigt und die Robustheit der Ergebnisse nachgewiesen werden.

Tabelle 4-24: Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 52) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung (ITT)	Basiswert (mg/dl)		Wert in Woche 52 (mg/dl)		%­Änderung im Vergleich zum Basiswert LSM (SE) ^a	Behandlungs- differenz ^b LSMD (SE) ^a [95 % KI] ^a p-Wert ^a H'g ^a [95% KI]	
		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
FH I	Placebo (N=163)	163	144,4 (46,8)	146	153,1 (62,5)	9,0 (2,6)	-56,2 (3,2) [-62,4; -50,0]	
	Alirocumab 75/150 (N=322)	322	144,7 (51,2)	277	71,1 (43,5)	-47,1 (1,9)	<0,0001 -1,79 [-1,99;-1,59]	
FH II	Placebo (N=81)	81	134,0 (41,6)	78	143,3 (52,0)	8,4 (3,3)	-58,8 (4,1) [-66,8; -50,8]	
	Alirocumab 75/150 (N=166)	166	134,6 (41,3)	158	64,8 (48,3)	-50,3 (2,3)	<0,0001 -1,98 [-2,25;-1,71]	
HIGH FH	Placebo (N=35)	35	201,0 (43,4)	27	192,9 (52,7)	-3,0 (5,9)	-39,1 (7,3) [-53,6; -24,6]	
	Alirocumab 150 (N=71)	71	196,3 (57,9)	54	97,7 (56,6)	-42,1 (4,2)	<0,0001 -1,17 [-1,60;-0,74]	
COMBO I	Placebo (N=106)	106	104,6 (32,3)	79	98,8 (25,7)	0,5 (3,6)	-43,0 (4,4) [-51,6; -34,3]	
	Alirocumab 75/150 (N=205)	205	100,3 (29,7)	167	56,6 (37,1)	-42,5 (2,5)	<0,0001 -1,30 [-1,56;-1,03]	
COMBO II	Ezetimib 10 (N=240)	240	104,5 (34,1)	211	81,8 (39,8)	-18,3 (2,1)	-31,2 (2,6) [-36,3; -26,1]	
	Alirocumab 75/150 (N=467)	467	108,3 (36,5)	414	52,6 (37,8)	-49,5 (1,5)	<0,0001 -0,99 [-1,15;-0,83]	
LONG TERM	Placebo (N=780)	780	122,0 (41,6)	676	120,8 (43,4)	4,4 (1,2)	-61,3 (1,4) [-64,1; -58,4]	
	Alirocumab 150 (N=1530)	1530	122,8 (42,7)	1349	51,9 (42,5)	-56,8 (0,8)	<0,0001 -1,95 [-2,04;-1,86]	
<p>ITT: Intention to treat; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; N: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen und keine Daten ersetzt werden mussten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); LSM: <i>Least Squares</i> Mittelwert; SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>); LSMD: <i>Least Squares</i> Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall; H'g: Hedges'g</p> <p>^a LSM, LSMD, SE und p-Werte basieren auf dem a priori definierten MMRM (<i>Mixed Model for Repeated Measures</i>)-Modell Modell (Das Modell enthielt als feste Effekte Behandlung, Randomisierungsstrata gemäß IVRS sowie die Zeitpunkte, als Interaktionsterme Behandlung*Zeitpunkt und Strata*Zeitpunkt, sowie die stetigen festen Kovariaten LDL-</p>								

C-Ausgangswert und Ausgangswert*Zeitpunkt). Hedges'g wurden wie in Abschnitt 4.2.5.4.1 dargestellt berechnet.

^bDie Behandlungsdifferenz wurde für jeden Behandlungsarm im Vergleich zum Alirocumab_{+mLMT}-Arm berechnet.

Auch nach 52 Wochen zeigte sich in allen Studien eine deutliche Überlegenheit der Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} gegenüber den anderen Behandlungsoptionen hinsichtlich des Ausmaßes der LDL-C-Senkung.

Die fünf mit Placebo_{+mLMT} kontrollierten Studien zeigten eine prozentuale Änderung der mittleren LDL-C-Werte von -42,1 % (HIGH FH) bis -56,8 % (LONG TERM) nach 52 Wochen Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT}, während die Änderung der mittleren LDL-C-Werte nach 52 Wochen Behandlung mit Placebo_{+mLMT} zwischen -3,0 % (HIGH FH) und +9,0 % (FH I) betrug. Der Unterschied von Alirocumab_{+mLMT} zu Placebo_{+mLMT} war auch nach 52 Wochen in allen Studien statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Im Vergleich zu Placebo_{+mLMT} wurde durch Alirocumab_{+mLMT} eine stärkere mittlere LDL-C-Senkung von -39,1 % (HIGH FH) bis -61,3 % (LONG TERM) nach 52 Wochen Behandlung erreicht. Der starke LDL-C-senkende Effekt von Alirocumab_{+mLMT} blieb also über den Zeitraum von 52 Wochen stabil und es war keine signifikante Abschwächung der Wirksamkeit zu beobachten. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenzen Hedges'g zeigt, dass der Behandlungsunterschied von Alirocumab_{+mLMT} im Vergleich zu Placebo_{+mLMT} einen großen bis sehr großen und damit klinisch relevanten Effekt darstellt ($H'g < -0,8$ bei HIGH FH, alle anderen: $H'g \leq -1,3$).

Die anhaltende Wirksamkeit von Alirocumab_{+mLMT} wird in Abbildung 4-13 beispielhaft anhand der LDL-C-Senkung im Zeitverlauf über 52 Wochen in den Studien FH I (hellgrau) und FH II (schwarz) dargestellt.

Die Wirksamkeit der Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} und der Unterschied zu Placebo_{+mLMT} werden bereits nach vier Wochen deutlich. Das Ausmaß der LDL-C-Senkung bleibt über 52 Wochen unverändert. Wie auch in der Studie OPTIONS I konnte in FH I und FH II in Woche 12 die Alirocumab-Dosis von 75 mg auf 150 mg erhöht werden, wenn in Woche 8 keine ausreichende LDL-C-Senkung erreicht wurde. Dies war bei 43,4 % (FH I) bzw. 38,6 % (FH II) der Patienten erforderlich. Die Dosisanpassung wird durch einen deutlichen Abfall der Alirocumab-Kurven nach Woche 12 sichtbar.

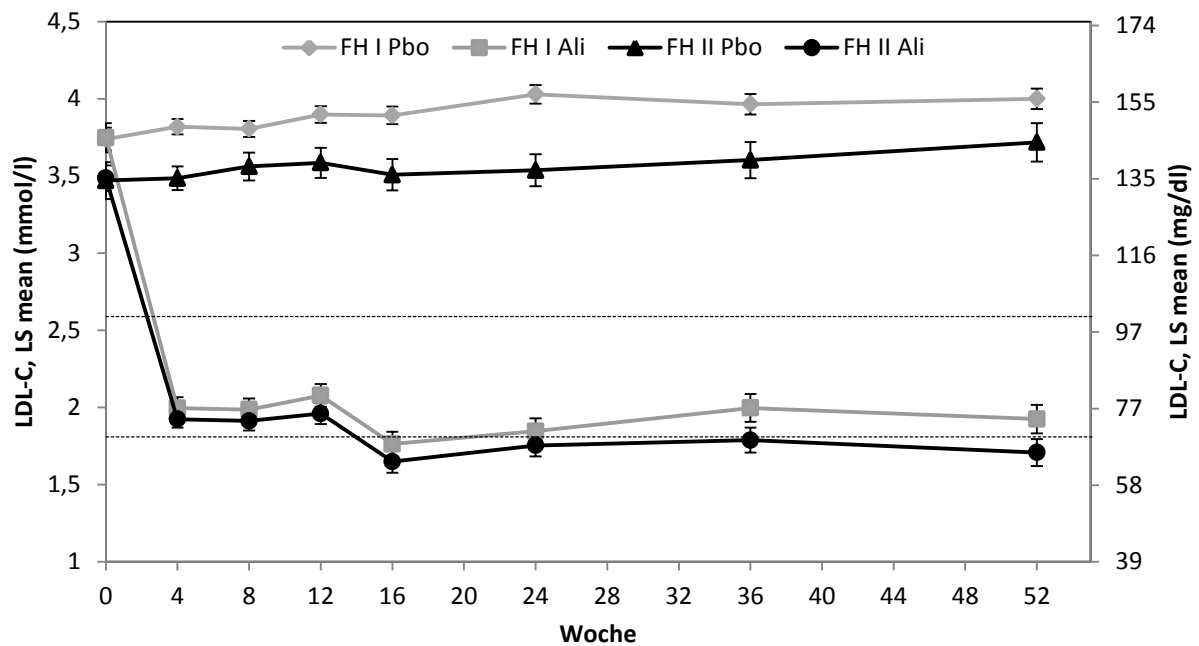


Abbildung 4-13: Prozentuale Änderung des LDL-C im Zeitverlauf in den Studien ODYSSEY FH I und FH II (ITT-Population).

In der Studie COMBO II zeigte sich nach 52 Wochen ebenfalls eine signifikante Überlegenheit der Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} gegenüber Ezetimib_{+mLMT} (vgl. Abbildung 4-14). Die prozentuale Änderung der mittleren LDL-C-Werte nach 52 Wochen Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} betrug in dieser Studie -49,5 %, während die Änderung der LDL-C-Werte nach Behandlung mit Ezetimib_{+mLMT} bei -18,3 % lag. Im Vergleich zu Ezetimib_{+mLMT} wurde durch Alirocumab_{+mLMT} eine statistisch signifikante stärkere LDL-C-Senkung von -31,2 % nach 52 Wochen Behandlung erreicht ($p < 0,0001$). Der H_g Wert weist mit einem Wert von -0,99 auf einen großen und klinisch relevanten Effekt hin.

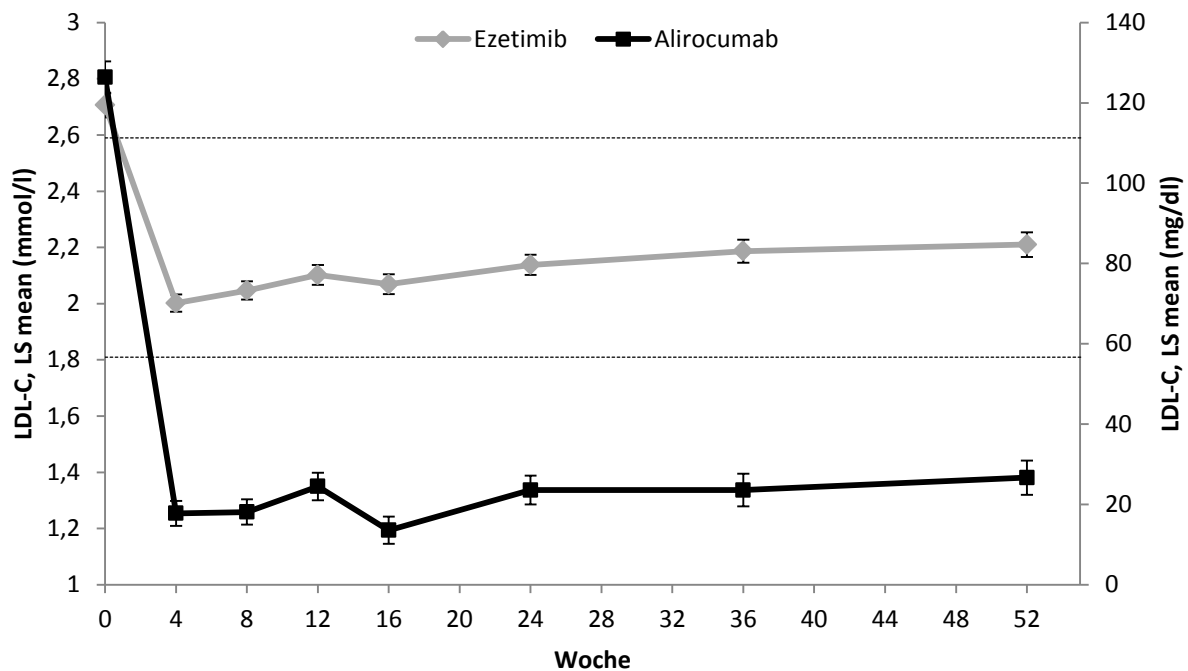


Abbildung 4-14: Prozentuale Änderung des LDL-C im Zeitverlauf in der Studie ODYSSEY COMBO II (ITT-Population).

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

Die Studienergebnisse zum Endpunkt „Prozentuale Änderung des LDL-C-Wertes“ lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen (Erläuterungen siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Die in die Bewertung eingeschlossenen Studien zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit einer Alirocumab-Behandlung bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie lassen sich meta-analytisch zusammenfassen. Die Studien weisen hinsichtlich der eingeschlossenen Patienten (Erwachsene mit Hypercholesterinämie (FH oder nicht-FH) mit hohem oder sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, welche die LDL-C-Zielwerte mit ihrer bestehenden lipidmodifizierenden Therapie nicht erreichen), der Operationalisierung der untersuchten Endpunkte und der statistischen Auswertungen ein einheitliches Design auf. Allerdings unterscheiden sich die einzelnen Studien bezüglich des Komparators und damit der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In Abschnitt 4.3.1.2.1 wurde bereits die Definition der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie „maximal tolerierte

medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung“ (mLMT) im Detail und pro Studie beschrieben. Zusammenfassend ist die Behandlung der Patienten mit

- der maximal tolerierten Dosis Statin nach Ermessen des Prüfarztes bzw. einer Hochdosis-Statintherapie
- einer zusätzlichen optionalen und stabil gehaltenen lipidmodifizierenden Therapie bzw. der zusätzlichen Ezetimib-Therapie
- der Einhaltung einer Diät gemäß Einschlusskriterium

in allen Studien gegeben und erfüllt alle Voraussetzungen der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Um dies zu verdeutlichen, wurde neben der meta-analytischen Zusammenfassung der Ergebnisse mit gleicher Definition des Komparators (Gesamteffekt (GE) Placebo_{+mLMT}; GE Ezetimib_{+mLMT}; GE Statin_{mLMT}) ein GE über alle Studien – unabhängig von der entsprechenden Umsetzung der mLMT – berechnet, da gerade die Zusammenfassung aller mLMT-Definitionen die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ausnahmslos abbildet.

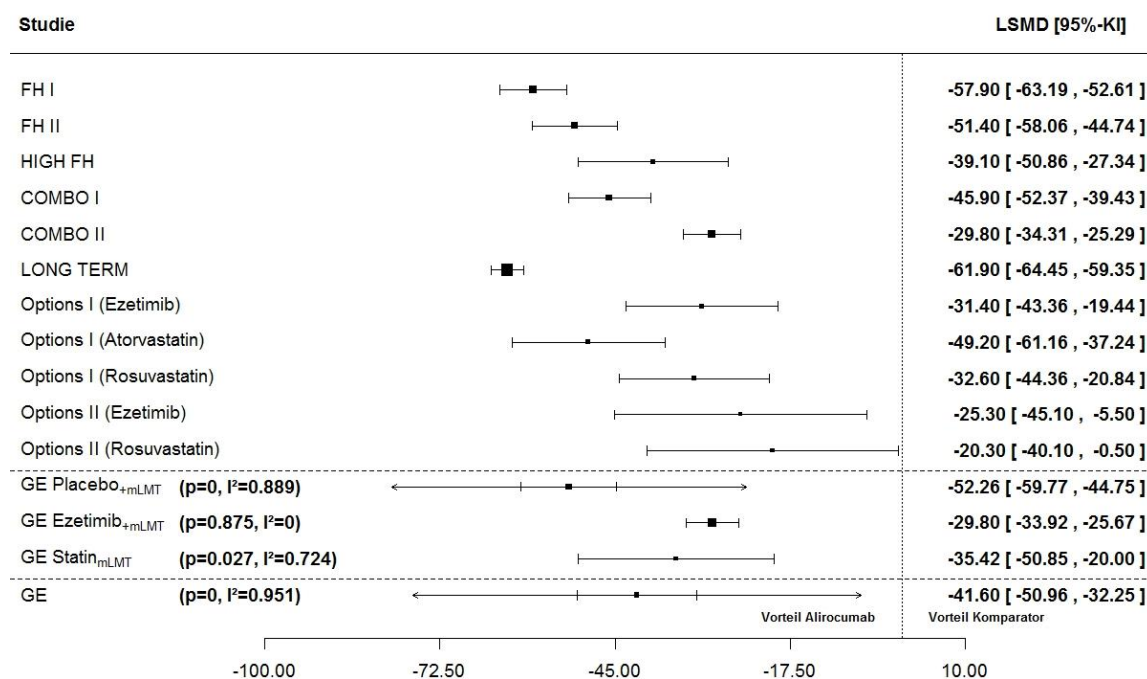


Abbildung 4-15: Meta-Analyse für Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24) aus RCT; Alirocumab_{+mLMT} versus mLMT, LSMD

Abbildung 4-15 zeigt den Forest-Plot mit den Effektschätzern der einzelnen Studien für den erhobenen Endpunkt „Änderung des LDL-C-Wertes nach 24 Wochen“ sowie die berechneten Gesamteffektschätzer mit 95 % KI sowie Prädiktionsintervall der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten.

Der Gesamteffektschätzer (GE) über alle Studien – unabhängig von der Definition der mLMT – zeigt einen positiven Effekt der Behandlung mit Alirocumab bezüglich der LDL-C-Senkung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dieser Effekt ist statistisch signifikant. Zur Einschätzung der Heterogenität wird I^2 (95,1%) sowie die Cochran Q-Statistik ($p_Q < 0,2$) herangezogen; beide Maße weisen auf eine erhebliche Heterogenität hin. Auch nach Ausschluss der Studien COMBO II sowie OPTIONS I und II deuten I^2 (88,9%) und die Cochran Q-Statistik ($p_Q < 0,2$) auf eine erhebliche Heterogenität hin (siehe GE Placebo_{+mLMT}). Allerdings sind die Effekte auf die LDL-C-Senkung durch Alirocumab bei beiden Gesamteffektschätzern deutlich gleichgerichtet, was durch die Betrachtung des Prädiktionsintervalls sowohl beim GE über alle Studien als auch bei GE Placebo_{+mLMT} bestätigt werden kann. Dieses wird bei einer Metanalyse mit ≥ 4 Studien herangezogen und spricht bei einem Nichteinschluss der Null für deutlich gleichgerichtete Effekte. Somit zeigt die Meta-Analyse über alle Studien (GE) einen deutlich gleichgerichteten positiven Effekt von Alirocumab im Vergleich zur zVT – unabhängig von der in den Studien umgesetzten Definition der mLMT – mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit.

Der GE für den Vergleich Alirocumab_{+mLMT} versus Ezetimib_{+mLMT} (GE Ezetimib_{+mLMT}) zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil der Behandlung mit Alirocumab bezüglich der LDL-C-Senkung bei Vorliegen einer unbedeutenden Heterogenität ($p_Q = 0,875$ und $I^2 = 0$).

Der GE für den Vergleich Alirocumab_{+mLMT} versus Statin_{mLMT} (GE Statin_{mLMT}) zeigt zwar ebenfalls einen Vorteil der Behandlung mit Alirocumab mit gleichgerichteten Effekten, jedoch weisen die Heterogenitätsmaße auf eine substanzielle Heterogenität hin ($p_Q < 0,2$ und $I^2 = 72,4\%$). Da der Behandlungsunterschied zwischen Alirocumab_{+mLMT} und Statin_{mLMT} nicht in allen Studien statistisch signifikant ist (aufgrund des niedrigeren Signifikanzniveaus in den Studien OPTIONS I und II)³⁰, sollte dieser Vergleich auf Studienebene und nicht meta-analytisch betrachtet werden (vgl. Tabelle 4-23).

Analog zum oben beschriebenen Vorgehen wurde eine Meta-Analyse für den Endpunkt „Änderung des LDL-C-Wertes nach 52 Wochen“ durchgeführt. Abbildung 4-16 zeigt den Forest-Plot mit den Effektschätzern der einzelnen Studien sowie die berechneten Gesamteffektschätzer mit 95 % KI.

³⁰ In der Metaanalyse ist für jede LSMD der Studie das 95 % Konfidenzintervall dargestellt. Allerdings wurden in den Studien OPTIONS I und II das Signifikanzniveau α mittels Bonferroni-Adjustierung angepasst. Daraus ergab sich für OPTIONS I ein Signifikanzniveau $\alpha = 0,01$ und ein 99% Konfidenzintervall sowie für OPTIONS II ein Signifikanzniveau $\alpha = 0,0125$ und ein 98,75% Konfidenzintervall (vgl. Tabelle 4-23).

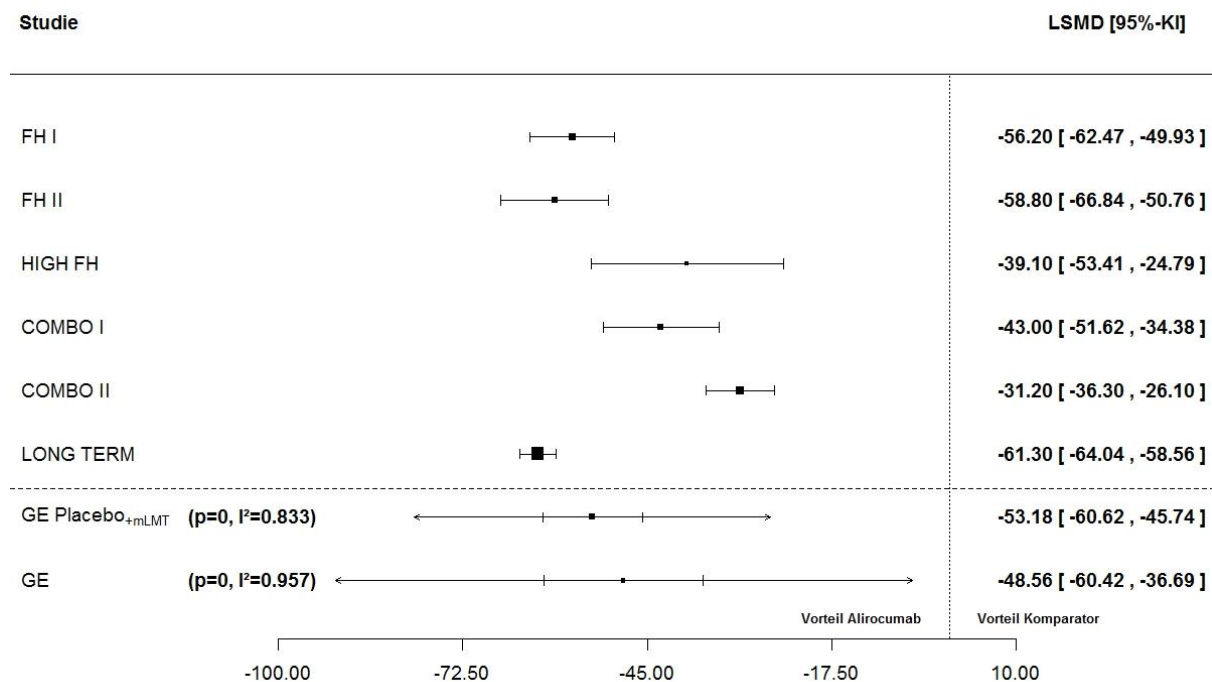


Abbildung 4-16: Meta-Analyse für Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 52) aus RCT; Alirocumab+mLMT versus mLMT, LSMD

Der Gesamteffektschätzer über alle Studien – unabhängig von der Definition der mLMT – zeigt einen positiven Effekt der Behandlung mit Alirocumab bezüglich der LDL-C-Senkung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dieser Effekt ist statistisch signifikant. Zur Einschätzung der Heterogenität wird I^2 (95,7%) sowie die Cochran Q-Statistik ($p_Q < 0,2$) herangezogen; beide Maße weisen auf eine erhebliche Heterogenität hin. Auch nach Ausschluss der Studie COMBO II, die Alirocumab_{+mLMT} mit Ezetimib_{+mLMT} vergleicht, deuten I^2 (83,3%) und die Cochran Q-Statistik ($p_Q < 0,2$) auf eine bedeutende Heterogenität hin (siehe GE Placebo_{+mLMT}). Allerdings sind die Effekte auf die LDL-C-Senkung durch Alirocumab bei beiden Gesamteffektschätzern deutlich gleichgerichtet, was durch die Betrachtung des Prädiktionsintervalls bestätigt werden kann. Somit zeigt die Meta-Analyse über alle Studien (GE) einen gleichgerichteten positiven Effekt von Alirocumab im Vergleich zur mLMT – unabhängig von der in den Studien umgesetzten Definition (Placebo_{+mLMT} oder Ezetimib_{+mLMT}) – mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit.

Die oben diskutierten Ergebnisse der Meta-Analysen für den Endpunkt „Änderung des LDL-C-Wertes nach 24 bzw. 52 Wochen“ sind in Tabelle 4-25 zusammengefasst. Zusätzlich sind in der Tabelle die Ergebnisse der Meta-Analyse der Hedges'g dargestellt. Im Gegensatz zum GE der LSMD nach 24 Wochen ist eine meta-analytische Zusammenfassung der H'g aufgrund von nachgewiesener Heterogenität (Prädiktionsintervall [-2,87; 0,013] schließt die Null ein) nicht möglich. Die standardisierten Mittelwertsdifferenzen der einzelnen Studien sind in Tabelle 4-23 dargestellt und wurden hier interpretiert.

Nach 24 Wochen weisen die GE Placebo_{+mLMT} bzw. GE Ezetimib_{+mLMT} auf einen sehr großen, klinisch relevanten Effekt ($H'g < -1,3$) bzw. großen, klinisch relevanten Effekt ($H'g < -0,8$) hin.

Nach 52 Wochen kann sowohl für den GE – unabhängig von der Definition der mLMT – als auch für den GE Placebo_{+mLMT} ein sehr großer, klinisch relevanter Effekt ($H'g < -1,3$) abgeleitet werden.

Tabelle 4-25: Meta-Analyse für die Änderung des LDL-C-Wertes nach 24 und 52 Wochen

	LSMD [95 % KI] p-Wert <i>p_Q</i> <i>I² (%)</i>	Hedges'g [95 % KI] p-Wert <i>p_Q</i> <i>I² (%)</i>
Änderung des LDL-C-Wertes nach 24 Wochen		
GE Alirocumab _{+mLMT} vs. mLMT	-41,60 [-50,96;-32,25] <0,001 <0,001 95,1	Keine meta-analytische Zusammenfassung aufgrund von nachgewiesener Heterogenität <0,001 96,0
GE Placebo_{+mLMT} Alirocumab _{+mLMT} vs. Placebo _{+mLMT}	-52,26 [-59,77;-44,75] <0,001 <0,001 88,9	-1,93 [-2,19;-1,68] <0,001 <0,001 86,4
GE Ezetimib_{+mLMT} Alirocumab _{+mLMT} vs. Ezetimib _{+mLMT}	-29,80 [-33,92;-25,67] <0,001 0,875 0,00	-0,92 [-1,26;-0,59] <0,001 0,117 53,4
GE Statin_{mLMT} Alirocumab _{+mLMT} vs. Statin _{mLMT}	Keine meta-analytische Zusammenfassung aufgrund von nachgewiesener Heterogenität 0,027 72,4	Keine meta-analytische Zusammenfassung aufgrund von nachgewiesener Heterogenität 0,002 83,9
Änderung des LDL-C-Wertes nach 52 Wochen		
GE Alirocumab _{+mLMT} vs. mLMT	-48,56 [-60,42;-36,69] <0,001 <0,001 95,7	-1,54 [-1,93;-1,15] <0,001 <0,001 95,9
GE Placebo_{+mLMT} Alirocumab _{+mLMT} vs. Placebo _{+mLMT}	-53,18 [-60,62;-45,74] <0,001 <0,001 83,3	-1,67 [-1,95;-1,40] <0,001 <0,001 87,8
LSMD: <i>Least Squares</i> Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall; H'g: Hedges'g; GE: Gesamteffektschätzer; mLMT: maximal tolerierte lipidmodifizierende Therapie		

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

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung des Anteils der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen

Studie	Operationalisierung
FH I	<p>In Woche 0, 4, 8, 12, 16, 24, 36, 52, 64 und 78 wurde Blut abgenommen (Nüchternblut am Morgen). In einem Zentrallabor wurden die Gesamt-Cholesterinwerte ermittelt und davon ausgehend der LDL-C-Wert nach Friedewald berechnet.</p> <p>Dargestellt ist der Anteil der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko, die einen berechneten LDL-C-Wert < 70 mg/dl (1.81 mmol/l) nach 24 und 52 Wochen erreichen, oder Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko, die einen berechneten LDL-C-Wert < 100 mg/dl (2.59 mmol/l) nach 24 und 52 Wochen erreichen.</p> <p>Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko sind Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • koronarer Herzkrankheit (akuter oder stummer Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, koronare Revaskularisation, andere diagnostizierte, klinisch relevante koronare Herzkrankheit) oder • einem Risikoäquivalent (periphere arterielle Verschlusskrankheit, ischämischer Schlaganfall, moderate Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 und mindestens zwei weitere Risikofaktoren, wie Bluthochdruck, Knöchel-Arm-Index ≤ 0.90, Mikroalbuminurie oder Makroalbuminurie, [pre-]proliferative diabetische Retinopathie oder Laserbehandlung einer diabetischen Retinopathie, familiäre Häufung koronarer Herzkrankheit). <p>Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko sind alle übrigen, eingeschlossenen Patienten.</p>
FH II	Operationalisierung entsprach der unter FH I dargestellten Operationalisierung
HIGH FH	Operationalisierung entsprach der unter FH I dargestellten Operationalisierung
COMBO I	<p>In Woche 0, 4, 8, 12, 16, 24, 36, 52, 64 und 78 wurde Blut abgenommen (Nüchternblut am Morgen). In einem Zentrallabor wurden die Gesamt-Cholesterinwerte ermittelt und davon ausgehend der LDL-C-Wert nach Friedewald berechnet.</p> <p>Dargestellt ist der Anteil der Patienten, die einen berechneten LDL-C-Wert < 70 mg/dl (1.81 mmol/l) nach 24 und 52 Wochen erreichen (laut Einschlusskriterien der Studie waren alle Teilnehmer Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko entsprechend der unter FH I genannten Kriterien).</p>
COMBO II	Operationalisierung entsprach der unter COMBO I dargestellten Operationalisierung
LONG TERM	Operationalisierung entsprach der unter FH I dargestellten Operationalisierung
OPTIONS I	<p>In Woche 0, 4, 8, 12, 16 und 24 wurde Blut abgenommen (Nüchternblut am Morgen). In einem Zentrallabor wurden die Gesamt-Cholesterinwerte ermittelt und davon ausgehend der LDL-C-Wert nach Friedewald berechnet.</p> <p>Dargestellt ist der Anteil der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko, die einen berechneten LDL-C-Wert < 70 mg/dl (1.81 mmol/l) nach 24 Wochen erreichen, oder Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko, die einen berechneten LDL-C-Wert < 100 mg/dl (2.59 mmol/l) nach 24 Wochen erreichen; (keine Erhebung des Endpunkts in Woche 52, da Studiendauer < 52 Wochen).</p> <p>Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko sind Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • koronarer Herzkrankheit (akuter oder stummer Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, koronare Revaskularisation, andere diagnostizierte, klinisch relevante koronare Herzkrankheit) oder

	<ul style="list-style-type: none"> einem Risikoäquivalent (periphere arterielle Verschlusskrankheit, ischämischer Schlaganfall, moderate Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 mit Organschädigung, abdominalem Aortenaneurysma, Nierenarterienstenose, Karotisstenose mit transitorischer ischämischer Attacke oder > 50% Verschluss der Karotis, kalkuliertes Risiko für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis laut SCORE \geq 5%). <p>Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko sind alle übrigen Patienten.</p>
OPTIONS II	Operationalisierung entsprach der unter OPTIONS I dargestellten Operationalisierung

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FH I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FH II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HIGH FH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
COMBO I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
COMBO II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LONG TERM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
OPTIONS I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
OPTIONS II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

FH I

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

auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

FH II

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

HIGH FH

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

COMBO I

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

COMBO II

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

LONG TERM

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

OPTIONS I

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

OPTIONS II

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

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse zum Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen (Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung (ITT)	Responder ^a (%)	OR ^{b,c}	RR ^{b,c}	RD ^{b,c}
			[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert
FH I	Placebo (N=163)	2,4	156,0 [48,9; 498,1]	33,1 [32,7;38,5]	0,77 [0,76;0,90]
	Alirocumab 75/150 (N=322)	72,2	<0,0001	<0,001	<0,001
FH II	Placebo (N=81)	11,3	52,2 [20,9; 130,0]	7,7 [6,4;8,4]	0,76 [0,61;0,83]
	Alirocumab 75/150 (N=166)	81,4	<0,0001	<0,001	<0,001
HIGH FH	Placebo (N=35)	5,7	11,7 [2,5; 53,5]	7,3 [2,3;13,4]	0,36 [0,07;0,71]
	Alirocumab 150 (N=71)	41,0	0,0016	<0,001	0,03
COMBO I	Placebo (N=106)	9,0	38,5 [16,5; 89,8]	8,8 [6,9;10,0]	0,70 [0,53;0,81]
	Alirocumab 75/150 (N=205)	75,0	<0,0001	<0,001	<0,001

Studie	Behandlung (ITT)	Responder ^a (%)	OR ^{b,c}	RR ^{b,c}	RD ^{b,c}
			[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert
COMBO II	Ezetimib 10 (N=240)	45,6	5,4 [3,7; 7,9]	1,8 [1,7;1,9]	0,36 [0,30;0,41]
	Alirocumab 75/150 (N=467)	77,0	<0,0001	<0,001	<0,001
LONG TERM	Placebo (N=780)	8,5	71,5 [51,6; 99,1]	10,2 [9,7;10,6]	0,78 [0,74;0,82]
	Alirocumab 150 (N=1530)	80,7	<0,0001	<0,001	<0,001
OPTIONS I	Ezetimib 10 (N=46)	65,1	9,1 [1,6; 52,2] ^d 0,0011 ^e	1,5 [1,2;1,5] <0,001 ^e	0,29 [0,10;0,34] <0,001 ^e
	Atorvastatin 80 (N=47)	18,5	83,2 [11,6; 596,8] ^d <0,0001 ^e	5,1 [3,9;5,4] <0,001 ^e	0,77 [0,54;0,81] <0,001 ^e
	Rosuvastatin 40 (N=45)	62,2	7,2 [1,3; 38,3] ^d 0,0025 ^e	1,5 [1,1;1,6] <0,001 ^e	0,30 [0,06;0,36] <0,001 ^e
	Alirocumab 75/150 (N=46)	84,6	-	-	-
OPTIONS II	Ezetimib 10 (N=50)	52,2	2,1 [0,6; 7,0] ^d 0,1177 ^e	1,3 [0,8;1,7] 0,160 ^e	0,17 [-0,13;0,36] 0,162 ^e
	Rosuvastatin 40 (N=52)	40,1	4,6 [1,3; 15,9] ^d 0,0022 ^e	1,9 [1,2;2,3] 0,002 ^e	0,35 [0,06;0,51] 0,002 ^e
	Alirocumab 75/150 (N=53)	66,7	-	-	-

ITT: Intention to treat; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten, die ihren LDL-C-Zielwert erreicht haben; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz

^a Aufgrund der Auswertung mittels eines logistischen Regressionsmodells ist eine Angabe der Responderzahlen methodisch nicht möglich. Responderzahlen wurden in einer Sensitivitätsanalyse mittels LOCF-Ansatz bestimmt (siehe Tabelle 4-29).

^b OR ermittelt aus dem a priori definierten logistischen Regressionsmodell (vgl. Abschnitt 4.2.5.4), RR und RD wurden ausgehend vom OR anhand der in Abschnitt 4.2.5.4 dargestellten Formeln ermittelt

^c Vergleich jeweils zwischen Placebo- oder aktivem Komparator- und Alirocumab-Arm

^d In den Studien OPTIONS I und II wurde das Signifikanzniveau α mittels Bonferroni-Adjustierung angepasst. Daraus ergab sich für OPTIONS I ein 99% Konfidenzintervall sowie für OPTIONS II ein 98,75% Konfidenzintervall.

^e In der Studie OPTIONS I gilt ein Signifikanzniveau $\alpha = 0,01$ und in OPTIONS II gilt $\alpha = 0,0125$.

Die LDL-C-Zielwerte wurden in Abhängigkeit vom kardiovaskulären Risiko entsprechend den europäischen Leitlinien [2, 3] festgelegt. Für Patienten mit einem sehr hohen

kardiovaskulären Risiko galt ein LDL-C-Wert < 70 mg/dl (1.81 mmol/l) als Behandlungsziel, für Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko galt ein LDL-C-Wert < 100 mg/dl (2.59 mmol/l) als Behandlungsziel (zur Definition der Risikogruppen siehe Tabelle 4-26).

In allen Studien zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Behandlung mit Alirocumab gegenüber den anderen Behandlungsoptionen hinsichtlich des Anteils der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte nach 24 Wochen erreicht haben.

In den mit Placebo_{+mLMT} kontrollierten Studien FH I, FH II, COMBO I und LONG TERM erreichten 72,2 (FH I) bis 81,4 % (FH II) der Patienten nach 24 Wochen Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} ihre jeweiligen LDL-C-Zielwerte. Demgegenüber erreichten nach 24 Wochen Behandlung mit Placebo_{+mLMT} lediglich 2,4 (FH I) bis 11,3 % (FH II) der Patienten ihre jeweiligen LDL-C-Zielwerte. Im Vergleich zu Placebo_{+mLMT} wurden somit eine signifikante Erhöhung der Chance für die LDL-C-Zielwerterreichung um 70 (FH I) bis 78 Prozentpunkte (LONG TERM) und Odds Ratios von 38,5 (COMBO I) bis 156,0 (FH I) erzielt. Der Behandlungsunterschied in den Studien FH I, FH II, COMBO I und LONG TERM ist jeweils statistisch signifikant.

Die ebenfalls mit Placebo_{+mLMT} kontrollierte Studie HIGH FH zeigte einen geringeren, aber ebenfalls statistisch signifikanten Behandlungsunterschied mit einem OR von 11,7. Der Anteil der Patienten, die nach 24 Wochen Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} ihre jeweiligen LDL-C-Zielwerte erreichten, lag bei 41,0 %, während nach 24 Wochen Behandlung mit Placebo_{+mLMT} lediglich 5,7 % der Patienten ihre jeweiligen LDL-C-Zielwerte erreichten. Der im Vergleich mit den anderen Studien geringere Anteil der Patienten, die mit Alirocumab_{+mLMT} die LDL-C-Zielwerte erreicht haben, lässt sich durch die hohen LDL-C-Ausgangswerte erklären. Der mittlere LDL-C-Ausgangswert lag bei den Patienten der Studie HIGH FH bei 198 mg/dl, während die Patienten in den anderen Studien deutlich niedrigere LDL-C-Ausgangswerte aufwiesen.

Der Vergleich von Alirocumab_{+mLMT} mit Ezetimib_{+mLMT} in den Studien COMBO II, OPTIONS I und OPTIONS II zeigte ebenfalls eine Überlegenheit der Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT}. Der Anteil der Patienten, die nach 24 Wochen Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} ihre jeweiligen LDL-C-Zielwerte erreichten, lag bei 66,7 (OPTIONS II) bis 84,6 % (OPTIONS I). Von den mit Ezetimib_{+mLMT} behandelten Patienten erreichten 45,6 (COMBO II) bis 65,1 % (OPTIONS I) die jeweiligen Zielwerte. Mit Ausnahme der Studie OPTIONS II war der Behandlungsunterschied zwischen Alirocumab_{+mLMT} und Ezetimib_{+mLMT} statistisch signifikant mit OR zwischen 2,1 (OPTIONS II) und 9,1 (OPTIONS I).

In den beiden OPTIONS-Studien wurde die Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} des Weiteren mit einer maximalen Statintherapie verglichen. Auch dabei zeigte sich die Überlegenheit von Alirocumab_{+mLMT}. Beim Wechsel von Atorvastatin auf Rosuvastatin in der Studie OPTIONS I erreichten 62,2 % der Patienten ihre LDL-C-Zielwerte, während die Verdopplung der Atorvastatindosis lediglich bei 18,5 % der Patienten zum Erreichen des LDL-C-Zielwerts führte. Infolge der Verdopplung der Rosuvastatindosis in der Studie OPTIONS II erreichten 40,1 % der Patienten die LDL-C-Zielwerte. Daraus ergeben sich Odds Ratios von 4,6

(OPTIONS II) bzw. 7,2 (OPTIONS I) für den Vergleich von Alirocumab_{+mLMT} mit Rosuvastatin_{mLMT} sowie ein Odds Ratio von 83,2 für den Vergleich von Alirocumab_{+mLMT} mit Atorvastatin_{mLMT} (OPTIONS I). Im Vergleich zu Rosuvastatin_{mLMT} und Atorvastatin_{mLMT} erreichten mit Alirocumab_{+mLMT} statistisch signifikant mehr Patienten die festgelegten LDL-C-Zielwerte.

Die Auswertung dieses Endpunkts beruhte in den Studienberichten auf einem logistischen Regressionsmodell, wobei fehlende Werte durch multiple Imputation ersetzt wurden. Um die Robustheit der Ergebnisse nachzuweisen, wurden Odds Ratio, relative Risiken und Risikodifferenzen auf Basis einer Vierfeldertafel post hoc berechnet. Fehlende Werte wurden in diesem Fall durch die LOCF-Methode ersetzt. Die Ergebnisse dieser durchgeführten Sensitivitätsanalysen sind in Tabelle 4-29 dargestellt.

Tabelle 4-29: Sensitivitätsanalyse zu den Ergebnissen der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen (Woche 24)

Studie	Behandlung (ITT)	Responder n (%)	OR ^{a, b}	RR ^{a, b}	RD ^{a, b}
			[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert
FH I	Placebo (N=163)	4 (2,5%)	105,70	29,6	0,70
	Alirocumab 75/150 (N=322)	234 (72,7%)	[38,0; 293,7] <0,001	[11,2; 78,1] <0,001	[0,65; 0,76] <0,001
FH II	Placebo (N=81)	9 (11,1%)	33,5	7,3	0,70
	Alirocumab 75/150 (N=166)	134 (80,7%)	[15,2; 74,0] <0,001	[3,9; 13,5] <0,001	[0,61; 0,79] <0,001
HIGH FH	Placebo (N=35)	2 (5,7%)	11,4	7,1	0,35
	Alirocumab 150 (N=71)	29 (40,8%)	[2,5; 51,2] 0,002	[1,8; 28,3] 0,005	[0,21; 0,49] <0,001
COMBO I	Placebo (N=106)	10 (9,4%)	29,0	8,0	0,66
	Alirocumab 75/150 (N=205)	154 (75,1%)	[14,1; 59,8] <0,001	[4,4; 14,4] <0,001	[0,58; 0,74] <0,001
COMBO II	Ezetimib 10 (N=240)	110 (45,8%)	3,9	1,7	0,31
	Alirocumab 75/150 (N=467)	359 (76,9%)	[2,8; 5,5] <0,001	[1,4; 1,9] <0,001	[0,24; 0,38] <0,001
LONG TERM	Placebo (N=780)	65 (8,3%)	47,4	9,7	0,73
	Alirocumab 150 (N=1530)	1242 (81,2%)	[35,7; 63,0] <0,001	[7,7; 12,31] <0,001	[0,70; 0,76] <0,001
OPTIONS I	Ezetimib 10 (N=46)	30 (65,2%)	3,6 [1,2;10,2] 0,018 ^c	1,3 [1,1;1,7] 0,018 ^c	0,22 [0,05;0,39] 0,011 ^c

Studie	Behandlung (ITT)	Responder n (%)	OR ^{a, b}	RR ^{a, b}	RD ^{a, b}
			[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert
	Atorvastatin 80 (N=47)	9 (19,1%)	28,1 [9,1;86,6] <0,001 ^c	4,5 [2,5;8,3] <0,001 ^c	0,68 [0,53;0,83] <0,001 ^c
	Rosuvastatin 40 (N=45)	28 (62,2%)	4,0 [1,4;11,6] 0,009 ^c	1,4 [1,1;1,8] 0,010 ^c	0,25 [0,08;0,42] 0,005 ^c
	Alirocumab 75/150 (N=46)	40 (87,0%)	-	-	-
OPTIONS II	Ezetimib 10 (N=50)	26 (52,0%)	1,7 [0,8;3,6] 0,213 ^d	1,2 [0,9;1,7] 0,218 ^d	0,12 [- 0,07;0,31] 0,208 ^d
	Rosuvastatin 40 (N=52)	20 (38,5%)	2,9 [1,3;6,3] 0,009 ^d	1,7 [1,1;2,5] 0,012 ^d	0,26 [0,07;0,44] 0,006 ^d
	Alirocumab 75/150 (N=53)	34 (64,2%)	-	-	-

ITT: Intention to treat; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; N: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen und keine Daten ersetzt werden mussten; n: Anzahl der Patienten, die ihren LDL-C-Zielwert erreicht haben; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz

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

^b Vergleich jeweils zwischen Placebo- oder aktivem Komparator- und Alirocumab-Arm

^c In der Studie OPTIONS I wurde das Signifikanzniveau α mittels Bonferroni-Adjustierung angepasst. Daraus ergab sich ein Signifikanzniveau $\alpha = 0,01$.

^d In der Studie OPTIONS II wurde das Signifikanzniveau α mittels Bonferroni-Adjustierung angepasst. Daraus ergab sich ein Signifikanzniveau $\alpha = 0,0125$.

Im Vergleich zur primären Auswertung (Ersetzung der fehlenden Werte durch multiple Imputation) ergeben sich durch die Sensitivitätsanalyse (Ersetzung fehlender Werte mittels LOCF-Ansatz) keine wesentlichen Abweichungen. Die Werte für die ermittelten OR sind zwar durchgängig etwas niedriger als die OR aus der primären Analyse, die Werte der RR stimmen jedoch sehr gut überein. Insgesamt bestätigt die Sensitivitätsanalyse die Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich des Anteils der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte nach 24 Wochen erreichen.

Auch nach 52 Wochen zeigte sich in allen Studien eine deutliche Überlegenheit der Behandlung mit Alirocumab gegenüber den anderen Behandlungsoptionen hinsichtlich des Anteils der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreicht haben (siehe Tabelle 4-30).

Tabelle 4-30: Ergebnisse zum Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen (Woche 52) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung (ITT)	Responder ^a (%)	OR ^{b,c} [95 % KI] p-Wert	RR ^{b,c} [95 % KI] p-Wert	RD ^{b,c} [95 % KI] p-Wert
FH I	Placebo (N=163)	3,8	75,9 [29,2; 197,0]	19,7 [14,1;23,3]	0,71 [0,50;0,85]
	Alirocumab 75/150 (N=322)	66,7	<0,0001	<0,001	<0,001
FH II	Placebo (N=81)	5,4	97,4 [31,9; 297,1]	15,7 [12,0;17,5]	0,79 [0,59;0,89]
	Alirocumab 75/150 (N=166)	82,7	<0,0001	<0,001	<0,001
HIGH FH	Placebo (N=35)	- ^d	- ^d	-	-
	Alirocumab 150 (N=71)	- ^d			
COMBO I	Placebo (N=106)	10,5	21,3 [9,0; 50,4]	6,8 [4,9;8,1]	0,61 [0,41;0,75]
	Alirocumab 75/150 (N=205)	69,8	<0,0001	<0,001	<0,001
COMBO II	Ezetimib 10 (N=240)	41,5	5,4 [3,7; 7,9]	1,9 [1,7;2,0]	0,38 [0,31;0,43]
	Alirocumab 75/150 (N=467)	75,4	<0,0001	<0,001	<0,001
LONG TERM	Placebo (N=780)	5,1	86,9 [58,2; 129,8]	16,2 [14,9;17,1]	0,77 [0,71;0,82]
	Alirocumab 150 (N=1530)	76,4	<0,0001	<0,001	<0,001

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; N: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen und keine Daten ersetzt werden mussten; ITT: Intention to treat; n: Anzahl der Patienten, die ihren LDL-C-Zielwert erreicht haben; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz

^a Aufgrund der Auswertung mittels eines logistischen Regressionsmodells ist eine Angabe der Responderzahlen methodisch nicht möglich. Responderzahlen wurden in einer Sensitivitätsanalyse mittels LOCF-Ansatz bestimmt (siehe Tabelle 4-31).

^b OR ermittelt aus dem a priori definierten logistischen Regressionsmodell (vgl. Abschnitt 4.2.5.4), RR und RD wurden ausgehend vom OR anhand der in Abschnitt 4.2.5.4 dargestellten Formeln ermittelt

^c Vergleich jeweils zwischen Placebo- oder aktivem Komparator- und Alirocumab-Arm

^d Multiple Imputation mit logistischer Regression war nicht anwendbar, Auswertung der Responder-Analyse für HIGH FH Woche 52 siehe Tabelle 4-31 (Sensitivitätsanalyse mit LOCF-Ansatz).

In den mit Placebo_{+mLMT} kontrollierten Studien FH I, FH II, COMBO I und LONG TERM hatten 66,7 (FH I) bis 82,7 % (FH II) der Patienten nach 52 Wochen Behandlung mit

Alirocumab_{+mLMT} ihre jeweiligen LDL-C-Zielwerte erreicht bzw. waren unter ihren Zielwerten geblieben. Demgegenüber hatten nach 52 Wochen Behandlung mit Placebo_{+mLMT} lediglich 3,8 (FH I) bis 10,5 % (COMBO I) der Patienten ihre jeweiligen LDL-C-Zielwerte erreicht. Daraus ergeben sich Odds Ratios von 21,3 (COMBO I) bis 97,4 (FH II). Der Behandlungsunterschied in den Studien FH I, FH II, COMBO I und LONG TERM ist jeweils statistisch signifikant.

Die Auswertung des Endpunkts war in der Studie HIGH FH nicht mit dem für die anderen Studien gewählten statistischen Modell möglich. Fehlende Werte wurden deshalb mittels LOCF-Ansatz ermittelt und die Effektmaße anhand der Vierfeldertafel berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-31 zusammen mit den Sensitivitätsanalysen der anderen Studien dargestellt. Demnach erreichten 38,0 % der Patienten nach Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} ihre LDL-C-Zielwerte und 5,7 % der Patienten mit Placebo_{+mLMT}. Daraus ergibt sich ein OR von 10,0. Dieser Wert ist statistisch signifikant, aber wie schon bei der Auswertung nach 24 Wochen deutlich niedriger als in den anderen mit Placebo_{+mLMT} kontrollierten Studien. Dies lässt sich durch die hohen LDL-C-Ausgangswerte in der Studie HIGH FH erklären.

Der Vergleich von Alirocumab_{+mLMT} mit Ezetimib_{+mLMT} in der Studie COMBO II zeigte ebenfalls eine Überlegenheit der Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT}. Der Anteil der Patienten, die nach 52 Wochen Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} ihre jeweiligen LDL-C-Zielwerte erreicht hatten, lag bei 75,4 %. Von den mit Ezetimib_{+mLMT} behandelten Patienten erreichten 41,5 % die jeweiligen Zielwerte. Der Behandlungsunterschied zwischen Alirocumab_{+mLMT} und Ezetimib_{+mLMT} war statistisch signifikant mit einem OR von 5,4.

Die Auswertung dieses Endpunkts beruhte in den Studienberichten auf einem logistischen Regressionsmodell, wobei fehlende Werte durch multiple Imputation ersetzt wurden. Um die Robustheit der Ergebnisse nachzuweisen, wurden Odds Ratio, relative Risiken und Risikodifferenzen auf Basis einer Vierfeldertafel post hoc berechnet. Fehlende Werte wurden in diesem Fall durch die LOCF-Methode ersetzt. Die Ergebnisse dieser durchgeführten Sensitivitätsanalysen sind in Tabelle 4-31 dargestellt.

Tabelle 4-31: Sensitivitätsanalyse zu den Ergebnissen der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen (Woche 52)

Studie	Behandlung (ITT)	Responder n (%)	OR ^{a, b}	RR ^{a, b}	RD ^{a, b}
			[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert
FH I	Placebo (N=163)	5 (3,1%)	61,8 [24,6; 154,9]	21,6 [9,1; 51,3]	0,63 [0,57; 0,69]
	Alirocumab 75/150 (N=322)	213 (66,1%)	<0,001	<0,001	<0,001
FH II	Placebo (N=81)	4 (4,9%)	87,3 [29,6; 257,0]	16,6 [6,4; 43,2]	0,77 [0,70; 0,85]
	Alirocumab 75/150 (N=166)	136 (81,9%)	<0,001	<0,001	<0,001
HIGH FH	Placebo (N=35)	2 (5,7%)	10,0 ^c [2,2; 93,3] ^c	6,7 [1,7; 26,4]	0,32 [0,19; 0,46]
	Alirocumab 150 (N=71)	27 (38,0%)	0,0005 ^c	0,007	<0,001
COMBO I	Placebo (N=106)	10 (9,4%)	23,2 [11,3; 47,5]	7,5 [4,1; 13,6]	0,61 [0,53; 0,70]
	Alirocumab 75/150 (N=205)	145 (70,7%)	<0,001	<0,001	<0,001
COMBO II	Ezetimib 10 (N=240)	99 (41,3%)	4,4 [3,2; 6,2]	1,8 [1,6; 2,1]	0,34 [0,27; 0,42]
	Alirocumab 75/150 (N=467)	353 (75,6%)	<0,001	<0,001	<0,001
LONG TERM	Placebo (N=780)	34 (4,4%)	72,1 [50,1; 103,7]	17,6 [12,6; 24,5]	0,72 [0,70; 0,75]
	Alirocumab 150 (N=1530)	1173 (76,7%)	<0,001	<0,001	<0,001
ITT: Intention to treat; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen und keine Daten ersetzt werden mussten; n: Anzahl der Patienten, die ihren LDL-C-Zielwert erreicht haben; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz					
^a OR, RR und RD post-hoc ermittelt aus Vierfeldertafel basierend auf den Responderzahlen ermittelt durch LOCF-Ansatz. KI und p-Werte basieren auf der Annahme einer Normalverteilung für die RD und des logarithmierten OR und RR.					
^b Vergleich jeweils zwischen Placebo- oder aktivem Komparator- und Alirocumab-Arm					
^c HIGH FH: Auswertung laut Studienbericht					

Im Vergleich zur primären Auswertung (Ersetzung der fehlenden Werte durch multiple Imputation) ergeben sich durch die Sensitivitätsanalyse (Ersetzung fehlender Werte mittels LOCF-Ansatz) keine wesentlichen Abweichungen. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigen die Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich des Anteils der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte nach 52 Wochen erreichen.

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

Die Studienergebnisse zum Endpunkt „Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen“ lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen (Erläuterungen siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Die in die Bewertung eingeschlossenen Studien zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit einer Alirocumab-Behandlung bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie lassen sich meta-analytisch zusammenfassen. Die Studien weisen hinsichtlich der eingeschlossenen Patienten (Erwachsene mit Hypercholesterinämie (FH oder nicht-FH) mit hohem oder sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, welche die LDL-C-Zielwerte mit ihrer bestehenden lipidmodifizierenden Therapie nicht erreichen), der Operationalisierung der untersuchten Endpunkte und der statistischen Auswertungen ein einheitliches Design auf. Allerdings unterscheiden sich die einzelnen Studien bezüglich des Komparators und damit der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In Abschnitt 4.3.1.2.1 wurde bereits die Definition der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie „maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung“ (mLMT) im Detail und pro Studie beschrieben. Zusammenfassend ist die Behandlung der Patienten mit

- der maximal tolerierten Dosis Statin nach Ermessen des Prüfarztes bzw. einer Hochdosis-Statintherapie
- einer zusätzlichen optionalen und stabil gehaltenen lipidmodifizierenden Therapie bzw. der zusätzlichen Ezetimib-Therapie
- der Einhaltung einer Diät gemäß Einschlusskriterium

in allen Studien gegeben und erfüllt alle Voraussetzungen der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Um dies zu verdeutlichen, wurde neben der meta-analytischen Zusammenfassung der Ergebnisse mit gleicher Definition des Komparators (GE Placebo_{+mLMT}; GE Ezetimib_{+mLMT}; GE Statin_{mLMT}) ein GE über alle Studien – unabhängig von der entsprechenden Umsetzung der mLMT – berechnet, da gerade die Zusammenfassung aller mLMT-Definitionen die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ausnahmslos abbildet.

Abbildung 4-17 zeigt den Forest-Plot mit den OR und Abbildung 4-18 zeigt den Forest Plot mit den RR der einzelnen Studien für den erhobenen Endpunkt „Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen (Woche 24)“ sowie die berechneten Gesamteffektschätzer mit 95 % KI sowie Prädiktionsintervall der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten.

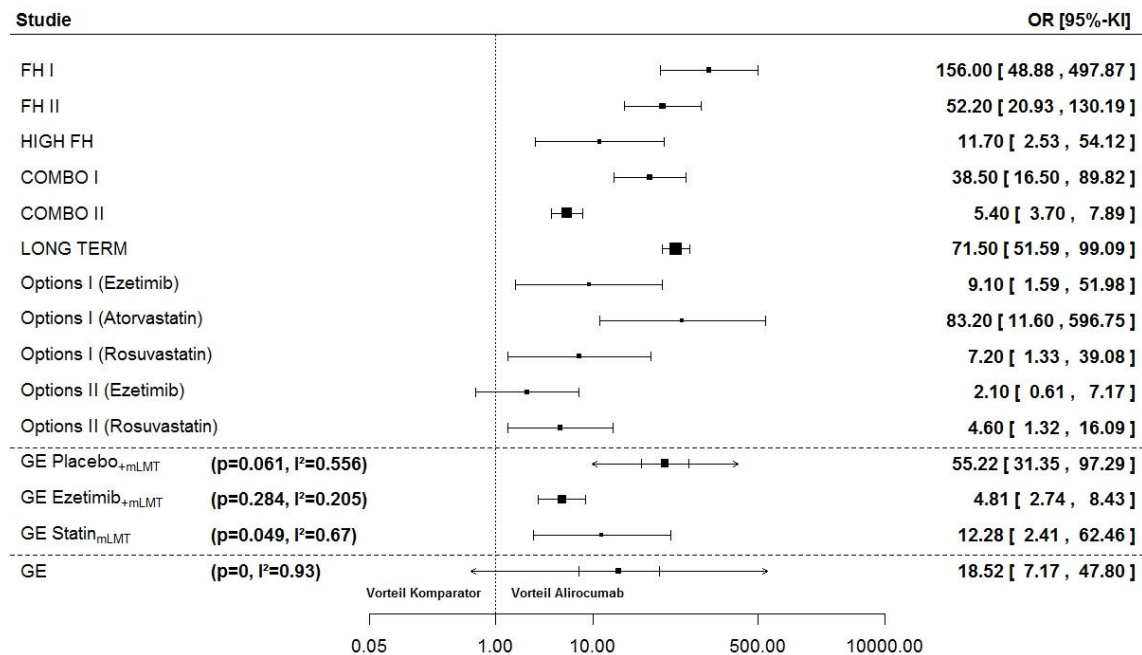


Abbildung 4-17: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen (Woche 24), aus RCT; Alirocumab_{+mLMT} versus mLMT, OR

Der Gesamteffektschätzer über alle Studien zeigt – unabhängig von der Definition der mLMT – sowohl für das OR als auch für das RR einen positiven, statistisch signifikanten Effekt der Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} bezüglich des Anteils der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings weisen p_Q ($<0,2$) und I^2 (93,0% bzw. 99,6%) auf eine erhebliche Heterogenität hin. So liegen zwar gleichgerichtete Effekte vor, jedoch schließt in beiden Analysen das Prädiktionsintervall den Nulleffekt mit ein und es liegt ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis vor (OPTIONS II, Ezetimib_{+mLMT} – eine große Variabilität in der LDL-C-Senkung und geringe Patientenzahlen können Gründe für die nicht erreichte Signifikanz sein). Somit sind hier die Bedingungen nicht erfüllt, um alle Studien zusammenzufassen.

Der Vergleich von Alirocumab_{+mLMT} mit Placebo_{+mLMT} (GE Placebo_{+mLMT}) zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von Alirocumab_{+mLMT} bezüglich des Anteils der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen, sowohl bei Betrachtung des OR als auch des RR. Die Heterogenitätsmaße p_Q ($<0,2$) und I^2 (55,6% bzw. 95,9%) weisen auf eine mittelmäßige bzw. erhebliche Heterogenität hin, jedoch schließt das Prädiktionsintervall in beiden Analysen den

Nulleffekt nicht ein, so dass die Studien als geeignet für eine meta-analytische Zusammenfassung betrachtet werden können.

Der Vergleich von Alirocumab_{+mLMT} mit Ezetimib_{+mLMT} (GE Ezetimib_{+mLMT}) zeigt für das OR ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil von Alirocumab_{+mLMT} bezüglich des Erreichens der LDL-C-Zielwerte. Die Heterogenitätsmaße p_Q ($>0,2$) und I^2 (20,5%) weisen auf eine unbedeutende Heterogenität hin. Bei Betrachtung des RR zeigt sich zwar ebenfalls ein Vorteil von Alirocumab_{+mLMT} gegenüber Ezetimib_{+mLMT}, jedoch bei erheblicher Heterogenität der Effekte ($p_Q < 0,2$ und $I^2 = 77,1\%$). Die Effekte sind zwar gleichgerichtet, aber es liegt ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis vor (OPTIONS II, Ezetimib_{+mLMT} – eine große Variabilität in der LDL-C-Senkung und geringe Patientenzahlen können Gründe für die nicht erreichte Signifikanz sein). Somit sind hier die Bedingungen nicht erfüllt, um alle Studien zusammenzufassen.

Der Vergleich von Alirocumab_{+mLMT} mit Statin_{mLMT} (GE Statin_{mLMT}) zeigt wiederum einen statistisch signifikanten Vorteil von Alirocumab_{+mLMT} bezüglich des Erreichens der LDL-C-Zielwerte, sowohl für das OR als auch für das RR. Die Heterogenitätsmaße p_Q ($<0,2$) und I^2 (67,0% bzw. 98,1%) weisen zwar auf eine substantielle bzw. erhebliche Heterogenität hin, jedoch liegen statistisch signifikante gleichgerichtete Effekte vor, so dass die Studien als ausreichend homogen betrachtet werden können, um sie meta-analytisch auszuwerten.

Zusammenfassend zeigen die Studien einen deutlichen und statistisch signifikanten Vorteil von Alirocumab_{+mLMT} gegenüber dem Komparator mLMT, auch wenn das Ausmaß des Vorteils sehr variabel ist, wodurch sich die hohe Heterogenität der Effekte erklärt. Insgesamt erweist sich der Vorteil von Alirocumab_{+mLMT} jedoch als unabhängig von der Definition der mLMT und kann mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit belegt werden.

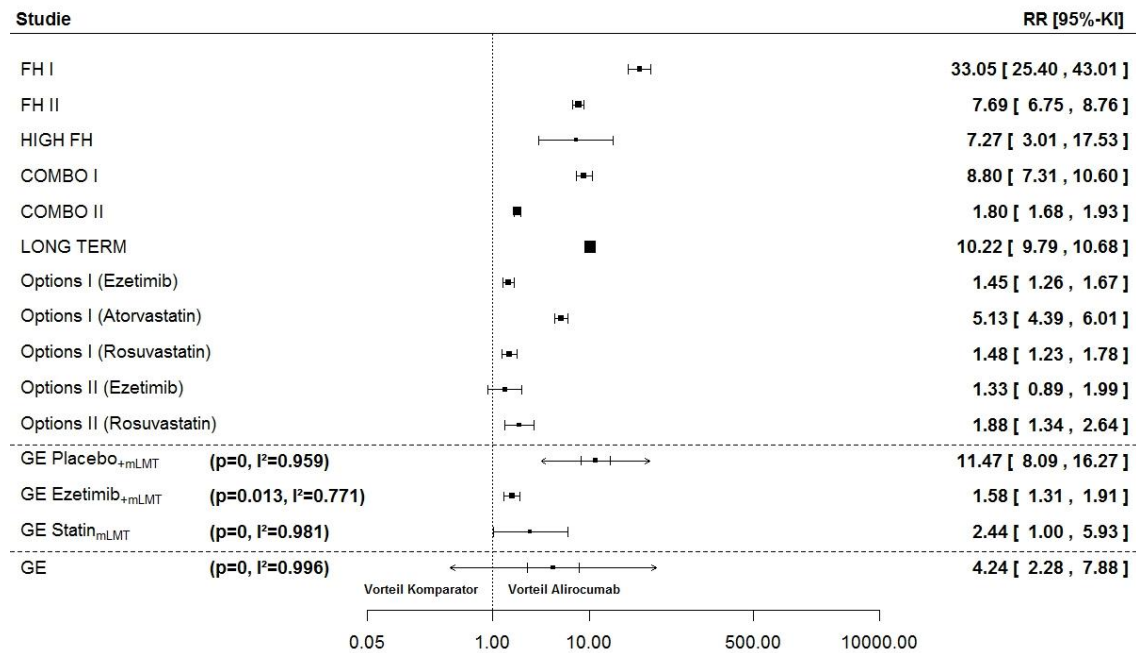


Abbildung 4-18: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen (Woche 24), aus RCT; Alirocumab_{+mLMT} versus mLMT, RR

Analog zum oben beschriebenen Vorgehen wurde eine Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen“ nach 52 Wochen durchgeführt. Abbildung 4-19 zeigt den Forest-Plot mit den OR und Abbildung 4-20 zeigt den Forest-Plot mit den RR der einzelnen Studien für den erhobenen Endpunkt „Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen“ zu Woche 52 sowie die berechneten Gesamteffektschätzer mit 95 % KI.

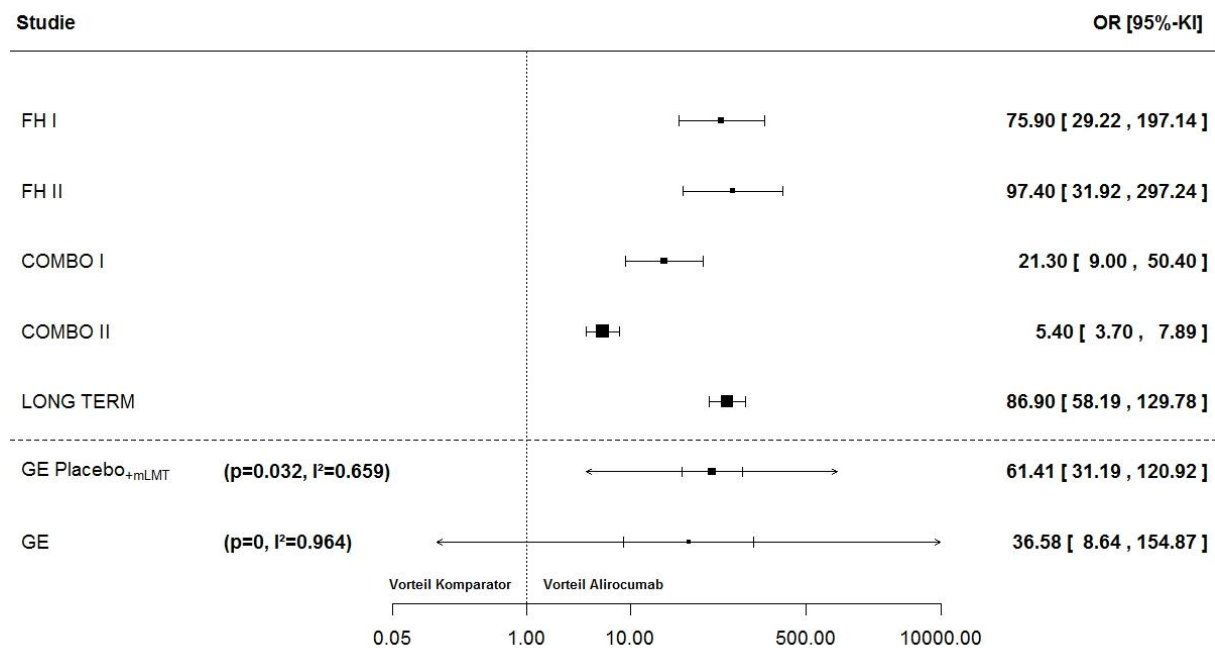


Abbildung 4-19: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen (Woche 52), aus RCT; Alirocumab_{+mLMT} versus mLMT, OR

Die Gesamteffektschätzer für das OR und RR über alle Studien zeigen – unabhängig von der Definition der mLMT – einen positiven Effekt der Behandlung mit Alirocumab bezüglich des Erreichens der LDL-C-Zielwerte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dieser Effekt ist statistisch signifikant. Zur Einschätzung der Heterogenität wird I^2 (96,4% bzw. 93,3%) sowie p_Q ($< 0,2$) herangezogen; beide Maße weisen auf eine erhebliche Heterogenität hin. Alle Studien zeigen jedoch ein signifikantes Ergebnis derselben Effektrichtung, so dass von deutlich gleichgerichteten Effekten ausgegangen werden kann. Auch nach Ausschluss der Studie COMBO II, die Alirocumab_{+mLMT} mit Ezetimib_{+mLMT} vergleicht, bleibt eine substantielle bzw. erhebliche Heterogenität (GE Placebo_{+mLMT}; $I^2 = 65,9$ bzw. $99,8$ % und $p_Q < 0,2$). Im Falle des GE Placebo_{+mLMT} bestätigt jedoch das Prädiktionsintervall, welches den Nulleffekt nicht einschließt, das Vorliegen deutlich gleichgerichteter Effekte. Somit zeigt die Meta-Analyse über alle Studien (GE) einen positiven Effekt von Alirocumab im Vergleich zur mLMT – unabhängig von der in den Studien umgesetzten Definition (Placebo_{+mLMT} oder Ezetimib_{+mLMT}) – mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit.

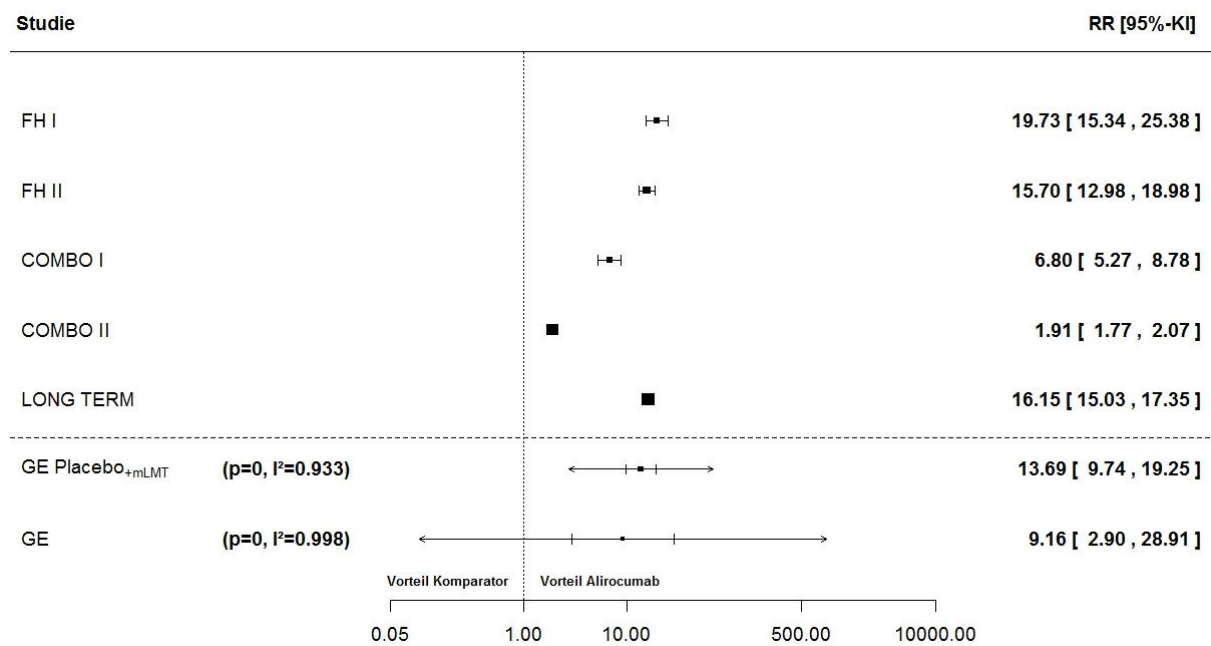


Abbildung 4-20: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen (Woche 52), aus RCT; Alirocumab+mLMT versus mLMT, RR

Die oben diskutierten Ergebnisse der Meta-Analysen für den Endpunkt „Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen“ sind in Tabelle 4-32 zusammengefasst. Zusätzlich sind in Tabelle 4-33 die Ergebnisse der Meta-Analysen basierend auf den OR und RR der Sensitivitätsanalysen dargestellt.

Tabelle 4-32: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen

	OR ^a [95 % KI] p-Wert <i>p_Q</i> <i>I² (%)</i>	RR ^a [95 % KI] p-Wert <i>p_Q</i> <i>I² (%)</i>
Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen (Woche 24)		
GE Alirocumab+mLMT vs. mLMT	Keine meta-analytische Zusammenfassung aufgrund von nachgewiesener Heterogenität <0,001 93,0	Keine meta-analytische Zusammenfassung aufgrund von nachgewiesener Heterogenität <0,001 99,6
GE Placebo+mLMT Alirocumab+mLMT vs. Placebo+mLMT	55,22 [31,35;97,29] <0,001 0,061 55,6	11,47 [8,09;16,27] <0,001 <0,001 95,9

	OR^a [95 % KI] p-Wert <i>p_Q</i> <i>I² (%)</i>	RR^a [95 % KI] p-Wert <i>p_Q</i> <i>I² (%)</i>
GE Ezetimib_{+mLMT} Alirocumab _{+mLMT} vs. Ezetimib _{+mLMT}	4,81 [2,74;8,43] <0,001 0,284 20,5	Keine meta-analytische Zusammenfassung aufgrund von nachgewiesener Heterogenität 0,013 77,1
GE Statin_{mLMT} Alirocumab _{+mLMT} vs. Statin _{mLMT}	12,28 [2,41;62,46] 0,003 0,049 67,0	2,44 [1,00;5,93] 0,049 <0,001 98,1
Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen (Woche 52)		
GE Alirocumab _{+mLMT} vs. mLMT	36,58 [8,64; 154,87] <0,001 <0,001 96,4	9,16 [2,91; 28,91] <0,001 <0,001 99,8
GE Placebo_{+mLMT} Alirocumab _{+mLMT} vs. Placebo _{+mLMT}	61,41 [31,19;120,92] <0,001 0,032 65,9	13,69 [9,74;19,25] <0,001 <0,001 93,3
OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio ; KI: Konfidenzintervall; GE: Gesamteffektschätzer; mLMT: maximal tolerierte lipidmodifizierende Therapie ^a Meta-Analyse der OR ermittelt aus dem a priori definierten logistischen Regressionsmodell (vgl. Abschnitt 4.2.5.4) bzw. RR ermittelt ausgehend vom OR anhand der in Abschnitt 4.2.5.4 dargestellten Formel		

Tabelle 4-33: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen; Sensitivitätsanalyse

	OR^a [95 % KI] p-Wert <i>p_Q</i> <i>I² (%)</i>	RR^a [95 % KI] p-Wert <i>p_Q</i> <i>I² (%)</i>
Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen (Woche 24)		
GE Alirocumab _{+mLMT} vs. mLMT	Keine meta-analytische Zusammenfassung aufgrund von nachgewiesener Heterogenität <0,001 95,2	Keine meta-analytische Zusammenfassung aufgrund von nachgewiesener Heterogenität <0,001 96,4
GE Placebo_{+mLMT} Alirocumab _{+mLMT} vs. Placebo _{+mLMT}	39,99 [25,14;63,63] <0,001 0,094 49,5	9,71 [6,87;13,73] <0,001 0,163 38,7

	Keine meta-analytische Zusammenfassung aufgrund von nachgewiesener Heterogenität	Keine meta-analytische Zusammenfassung aufgrund von nachgewiesener Heterogenität
GE Ezetimib_{+mLMT} Alirocumab _{+mLMT} vs. Ezetimib _{+mLMT}	0,140 49,1	0,111 54,4
GE Statin_{mLMT} Alirocumab _{+mLMT} vs. Statin _{mLMT}	6,61 [1,74;25,04] 0,005 0,004 81,9	2,07 [1,16;3,70] 0,014 0,002 84,2
Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen (Woche 52)		
GE Alirocumab _{+mLMT} vs. mLMT	27,2 [7,3; 101,5] <0,001 <0,001 96,4	9,0 [2,8; 29,1] <0,001 <0,001 97,3
GE Placebo_{+mLMT} Alirocumab _{+mLMT} vs. Placebo _{+mLMT}	44,1 [22,8; 85,3] <0,001 0,010 69,9	13,4 [8,5; 21,2] <0,001 0,087 50,7
OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio ; KI: Konfidenzintervall; GE: Gesamteffektschätzer; mLMT: maximal tolerierte lipidmodifizierende Therapie ^a Meta-Analyse der OR und RR ermittelt nach Vierfeldertafel basierend auf den Responderzahlen ermittelt durch LOCF-Ansatz		

Die Meta-Analyse der Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigt den signifikanten positiven Effekt von Alirocumab_{+mLMT} im Vergleich zur mLMT – unabhängig von der in den Studien umgesetzten Definition.

4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
FH I	In Woche 0, 12, 24, 36, 52 und 78 (oder bei vorzeitiger Beendigung der Studie) wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit Hilfe des EQ-5D-Fragebogens ermittelt. Dargestellt ist die Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach 24 und 52 Wochen im Vergleich zu Tag 1 der Studie.
FH II	Operationalisierung entsprach der unter FH I dargestellten Operationalisierung
HIGH FH	Operationalisierung entsprach der unter FH I dargestellten Operationalisierung
COMBO I	Operationalisierung entsprach der unter FH I dargestellten Operationalisierung
COMBO II	Operationalisierung entsprach der unter FH I dargestellten Operationalisierung
LONG TERM	Operationalisierung entsprach der unter FH I dargestellten Operationalisierung
OPTIONS I	Endpunkt wurde nicht erhoben
OPTIONS II	Endpunkt wurde nicht erhoben

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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FH I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FH II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HIGH FH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
COMBO I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
COMBO II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LONG TERM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

FH I

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

FH II

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

HIGH FH

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

COMBO I

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

COMBO II

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

LONG TERM

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

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung (QoLP)	EQ-5D-Basiswert		EQ-5D-Score in Woche 24		Änderung im Vergleich zum Basiswert	Behandlungs- differenz
		N	MW (SD)	N	MW (SD)	LSM (SE) ^a	LSMD (SE) ^a [95 % KI] p-Wert
FH I	Placebo (N=162)	162	0,91 (0,13)	152	0,91 (0,16)	0,005 (0,010)	-0,009 (0,012) [-0,034; 0,015]
	Alirocumab 75/150 (N=314)	314	0,91 (0,14)	294	0,91 (0,14)	-0,004 (0,007)	0,4517
FH II	Placebo (N=80)	80	0,91 (0,15)	78	0,88 (0,17)	-0,024 (0,015)	0,002 (0,018) [-0,033; 0,037]
	Alirocumab 75/150 (N=164)	164	0,92 (0,15)	156	0,89 (0,17)	-0,026 (0,010)	0,9183
HIGH FH	Placebo (N=35)	35	0,88 (0,21)	34	0,87 (0,25)	-0,004 (0,025)	-0,018 (0,030) [-0,078; 0,042]
	Alirocumab 150 (N=70)	70	0,93 (0,12)	64	0,90 (0,19)	-0,021 (0,018)	0,5597
COMBO I	Placebo (N=102)	102	0,85 (0,20)	97	0,86 (0,17)	0,022 (0,019)	-0,039 (0,023) [-0,085; 0,006]
	Alirocumab 75/150 (N=200)	200	0,83 (0,21)	190	0,82 (0,24)	-0,017 (0,013)	0,0888
COMBO II	Ezetimib 10 (N=233)	233	0,83 (0,19)	219	0,83 (0,23)	-0,003 (0,011)	0,008 (0,013) [-0,019; 0,034]
	Alirocumab 75/150 (N=458)	458	0,84 (0,19)	438	0,84 (0,18)	0,004 (0,008)	0,5772
LONG TERM	Placebo (N=758)	758	0,84 (0,21)	716	0,84 (0,21)	-0,009 (0,006)	0,002 (0,007) [-0,012; 0,017]
	Alirocumab 150 (N=1488)	1488	0,86 (0,20)	1411	0,85 (0,20)	-0,006 (0,004)	0,7465

QoLP: *Quality of Life*-Population; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; N: Anzahl der Patienten, für die eine Auswertung des EQ-5D-Fragebogens in Woche 24 vorlag; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) LSM: *Least Squares* Mittelwert; SE: Standardfehler (*Standard Error*); KI: Konfidenzintervall

^a LSM, LSMD, SE und p-Werte basieren auf dem a priori definierten MMRM (*Mixed Model for Repeated Measures*)-Modell

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels EQ-5D-Fragebogen ermittelt. Der EQ-5D beschreibt in fünf Dimensionen (Mobilität / Beweglichkeit; Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen; Allgemeine Tätigkeiten; Schmerzen / Körperliche Beschwerden; Angst / Niedergeschlagenheit) den Gesundheitszustand des Patienten. Der Gesamtgesundheitszustand wird durch den *Utility Score* aus allen fünf Dimensionen angegeben. Dieser kann Werte zwischen -0,594 („schwerwiegende Probleme“) und 1 („keine Probleme“) annehmen.

Die Ausgangswerte des *Utility Scores* bewegen sich zwischen 0,83 (COMBO I und II) und 0,92 (FH II). Diese Werte nahe am Wert 1 spiegeln wieder, dass es sich bei Hypercholesterinämie um eine asymptomatische Erkrankung handelt, und dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität der in den Studien eingeschlossenen Patienten kaum eingeschränkt ist. Allerdings gibt es andere Faktoren, wie Übergewicht und vorausgegangene kardiovaskuläre Erkrankungen, die zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten führen können.

Da es sich bei der Hypercholesterinämie um eine asymptomatische Erkrankung ohne subjektives Krankheitserleben handelt, ist eine signifikante Auswirkung der Behandlung mit Alirocumab auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität unwahrscheinlich. Nach 24 Wochen Behandlung kommt es unabhängig von der Art der Behandlung erwartungsgemäß nicht zu relevanten Veränderungen des *Utility Scores* (vgl. Tabelle 4-36).

Nach 52 Wochen Behandlung wurden in den Studien FH I, FH II, HIGH FH, COMBO II und LONG TERM unabhängig von der Art der Behandlung ebenfalls keine relevanten Veränderungen des *Utility Scores* festgestellt (vgl. Tabelle 4-37). Lediglich in der Studie COMBO I kam es zu einem statistisch signifikanten, aber geringfügigen Unterschied in der Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes. Der *Utility Score* nach 52 Wochen Behandlung liegt in der Studie COMBO I bei 0,81 für Patienten, die mit Alirocumab_{+mLMT} behandelt wurden, und bei 0,89 für Patienten, die mit Placebo_{+mLMT} behandelt wurden (LSMD [95% KI]: -0,060 [-0,110;-0,010]). Die standardisierte Mittelwertdifferenz (H^g [95% KI]: -0,31 [-0,56;-0,05]) bestätigt, dass es sich lediglich um einen kleinen - und auch im Hinblick auf die übrigen Studien klinisch irrelevanten - Effekt handelt.

Tabelle 4-37: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Woche 52) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung (QoLP)	EQ-5D- Basiswert		EQ-5D-Score in Woche 52		Änderung im Vergleich zum Basiswert	Behandlungs- differenz
		N	MW (SD)	N	MW (SD)	LSM (SE) ^a	LSMD (SE) ^a [95 % KI] p-Wert ^a H'g ^a
FH I	Placebo (N=162)	162	0,91 (0,13)	149	0,92 (0,13)	0,007 (0,010)	-0,010 (0,012) [-0,034; 0,014]
	Alirocumab 75/150 (N=314)	314	0,91 (0,14)	281	0,91 (0,15)	-0,002 (0,007)	0,4287
FH II	Placebo (N=80)	80	0,91 (0,15)	77	0,91 (0,13)	0,000 (0,015)	0,027 (0,019) [-0,010; 0,064]
	Alirocumab 75/150 (N=164)	164	0,92 (0,15)	155	0,89 (0,18)	-0,027 (0,011)	0,1481
HIGH FH	Placebo (N=35)	35	0,88 (0,21)	28	0,88 (0,16)	-0,013 (0,030)	-0,017 (0,037) [-0,092; 0,057]
	Alirocumab 150 (N=70)	70	0,93 (0,12)	53	0,88 (0,22)	-0,030 (0,022)	0,6424
COMBO I	Placebo (N=102)	102	0,85 (0,20)	82	0,89 (0,21)	0,039 (0,021)	-0,060 (0,025) [-0,110; -0,010]
	Alirocumab 75/150 (N=200)	200	0,83 (0,21)	174	0,81 (0,26)	-0,021 (0,014)	0,0183 -0,31 [-0,56;-0,05]
COMBO II	Ezetimib 10 (N=233)	233	0,83 (0,19)	214	0,84 (0,20)	0,002 (0,011)	-0,006 (0,013) [-0,032; 0,021]
	Alirocumab 75/150 (N=458)	458	0,84 (0,19)	421	0,84 (0,20)	-0,004 (0,008)	0,6747
LONG TERM	Placebo (N=758)	758	0,84 (0,21)	682	0,83 (0,22)	-0,012 (0,006)	-0,006 (0,008) [-0,021; 0,009]
	Alirocumab 150 (N=1488)	1488	0,86 (0,20)	1369	0,84 (0,21)	-0,018 (0,004)	0,4483

QoLP: *Quality of Life*-Population; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; N: Anzahl der Patienten, für die eine Auswertung des EQ-5D-Fragebogens in Woche 52 vorlag; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) LSM: *Least Squares* Mittelwert; SE: Standardfehler (*Standard Error*); KI: Konfidenzintervall

^a LSM, LSMD, SE und p-Werte basieren auf dem a priori definierten MMRM (*Mixed Model for Repeated Measures*)-Modell. Hedges'g wurde wie in Abschnitt 4.2.5.4.1 dargestellt berechnet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen

quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Studienergebnisse zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen (Erläuterungen siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Die in die Bewertung eingeschlossenen Studien zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit einer Alirocumab-Behandlung bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie lassen sich meta-analytisch zusammenfassen. Die Studien weisen hinsichtlich der eingeschlossenen Patienten (Erwachsene mit Hypercholesterinämie (FH oder nicht-FH) mit hohem oder sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, welche die LDL-C-Zielwerte mit ihrer bestehenden lipidmodifizierenden Therapie nicht erreichen), der Operationalisierung der untersuchten Endpunkte und der statistischen Auswertungen ein einheitliches Design auf. Allerdings unterscheiden sich die einzelnen Studien bezüglich des Komparators und damit der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In Abschnitt 4.3.1.2.1 wurde bereits die Definition der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie „maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung“ (mLMT) im Detail und pro Studie beschrieben. Zusammenfassend ist die Behandlung der Patienten mit

- der maximal tolerierten Dosis Statin nach Ermessen des Prüfarztes bzw. einer Hochdosis-Statintherapie
- einer zusätzlichen optionalen und stabil gehaltenen lipidmodifizierenden Therapie bzw. der zusätzlichen Ezetimib-Therapie
- der Einhaltung einer Diät gemäß Einschlusskriterium

in allen Studien gegeben und erfüllt alle Voraussetzungen der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Um dies zu verdeutlichen, wurde neben der meta-analytischen Zusammenfassung der Ergebnisse mit gleicher Definition des Komparators (GE Placebo_{+mLMT}) ein GE über alle Studien – unabhängig von der entsprechenden Umsetzung der mLMT – berechnet. Abbildung 4-21 zeigt den Forest-Plot mit den Effektschätzern der einzelnen Studien für den erhobenen Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zu Woche 24 sowie die berechneten Gesamteffektschätzer mit 95 % KI.

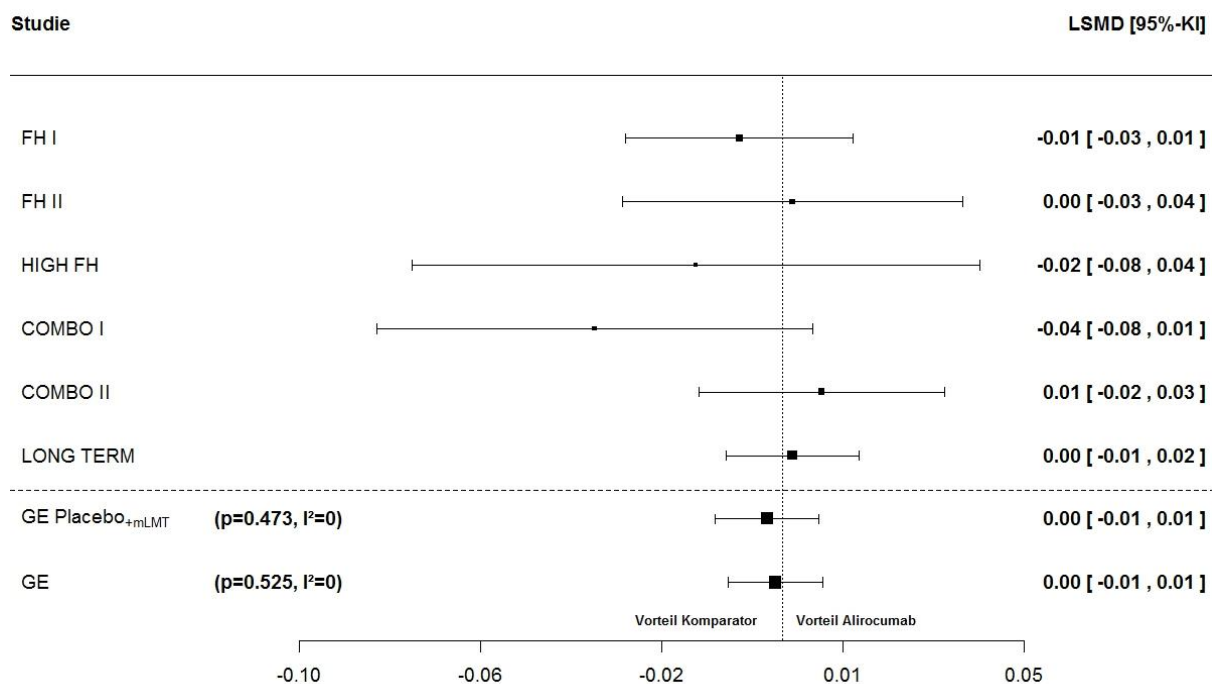


Abbildung 4-21: Meta-Analyse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Woche 24) aus RCT; Alirocumab_{+mLMT} versus mLMT

Da es sich bei der Hypercholesterinämie um eine asymptomatische Erkrankung ohne subjektives Krankheitserleben handelt, ist eine signifikante Auswirkung der Behandlung mit Alirocumab auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität unwahrscheinlich. Der Gesamteffektschätzer über alle Studien – unabhängig von der Definition der mLMT – zeigt erwartungsgemäß keinen signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} und der mLMT. Zur Einschätzung der Heterogenität wird I^2 (0) sowie die Cochran Q-Statistik ($p_Q \geq 0,2$) herangezogen; beide Maße weisen auf eine unbedeutende Heterogenität hin. Nach Ausschluss der Studie COMBO II, die Alirocumab_{+mLMT} mit Ezetimib_{+mLMT} vergleicht, ist keine andere Schlussfolgerung bezüglich des Effektes von Alirocumab abzuleiten. Zusammenfassend ist keine unterschiedliche Wirkung von Alirocumab im Vergleich zur mLMT in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 24-wöchiger Behandlung nachzuweisen.

Analog zum oben beschriebenen Vorgehen wurde eine Meta-Analyse für den Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ nach 52 Wochen durchgeführt. Abbildung 4-22 zeigt den Forest-Plot mit den Effektschätzern der einzelnen Studien für den erhobenen Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ nach 52 Wochen sowie die berechneten Gesamteffektschätzer mit 95 % KI.

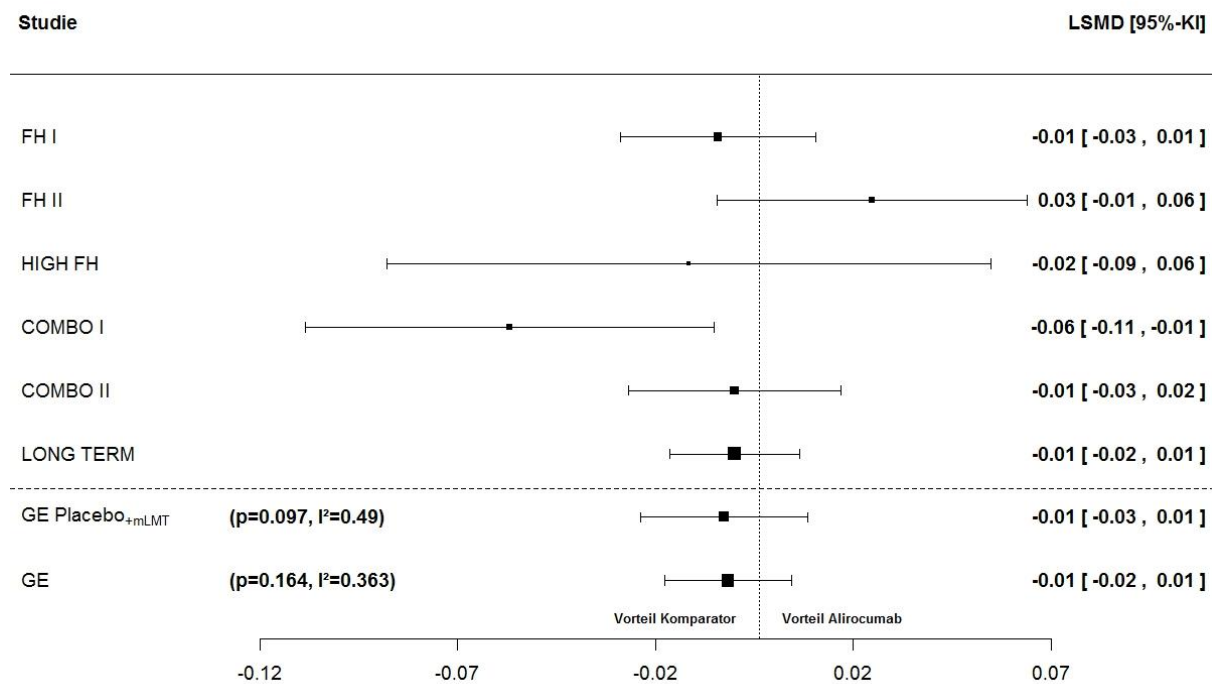


Abbildung 4-22: Meta-Analyse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Woche 52) aus RCT; Alirocumab_{+mLMT} versus mLMT

Der Gesamteffektschätzer über alle Studien – unabhängig von der Definition der mLMT – zeigt erwartungsgemäß keinen signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Alirocumab und der mLMT. Zur Einschätzung der Heterogenität wird I^2 (36,3%) sowie die Cochran Q-Statistik ($p_Q < 0,2$) herangezogen. p_Q weist zwar auf eine Heterogenität hin, das Ergebnis von I^2 kann jedoch als unbedeutende bis mittelmäßige Heterogenität interpretiert werden. Nach Ausschluss der Studie COMBO II, die Alirocumab_{+mLMT} mit Ezetimib_{+mLMT} vergleicht, ist unter Betrachtung von I^2 eine mittelmäßige bis substanzielle Heterogenität abzuleiten ($I^2 = 49,0\%$). Vermutlich wird die nachgewiesene Heterogenität durch die Effekte der Studie FH II und COMBO I verursacht. Zusammenfassend sollten die Studien aufgrund der nachgewiesenen Heterogenität nicht meta-analytisch zusammengefasst werden, sondern einzeln interpretiert werden (vgl. hierzu die Ergebnisbeschreibung oben).

Die diskutierten Ergebnisse der Meta-Analysen für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ sind in Tabelle 4-38 zusammengefasst.

Tabelle 4-38: Meta-Analyse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität

	LSMD (SE) [95 % KI] p-Wert	p_0 I^2 (%)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (24 Wochen)		
GE Alirocumab _{+mLMT} vs. mLMT	0,00 [-0,01;0,01] 0,755	0,473 0,00
GE Placebo_{+mLMT} Alirocumab _{+mLMT} vs. Placebo _{+mLMT}	0,00 [-0,01;0,01] 0,550	0,525 0,00
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (52 Wochen)		
GE Alirocumab _{+mLMT} vs. mLMT	-0,01 [-0,02;0,01] 0,400	0,164 36,3
GE Placebo_{+mLMT} Alirocumab _{+mLMT} vs. Placebo _{+mLMT}	Keine meta-analytische Zusammenfassung aufgrund von nachgewiesener Heterogenität	0,097 49,0
LSMD: <i>Least Squares</i> Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall; GE: Gesamteffektschätzer; mLMT: maximal tolerierte lipidmodifizierende Therapie		

4.3.1.3.1.5 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
FH I	<p>Unerwünschte Ereignisse (UE) waren alle Erkrankungen, Symptome oder medizinisch relevante Parameter, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Studie neu auftraten oder sich verschlimmerten, unabhängig davon, ob ein ursächlicher Zusammenhang zur Studienmedikation bestand oder nicht. Alle UEs wurden vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zur letzten Studienvisite dokumentiert.</p> <p>Hier dargestellt sind die UE, die im Behandlungszeitraum auftraten, d.h. von der ersten bis zur letzten Dosis der Studienmedikation + 70 Tage (<i>treatment-emergent adverse events</i>).</p> <p>Alle Ereignisse wurden nach MedDRA (Version 17.0) codiert und dokumentiert. Neben der Gesamtrate an UE wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), UE mit Todesfolge, UE, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen, UE von besonderem Interesse sowie kardiovaskuläre Ereignisse aufgeführt.</p> <p>Als UE von besonderem Interesse wurden lokale Reaktionen der Injektionsstelle, allergische Reaktionen, erhöhte Leberenzymwerte, hämolytische Anämie, neurologische Ereignisse, neurokognitive Ereignisse, ophthalmologische Ereignisse, Überdosierung und das Auftreten von Schwangerschaft a priori definiert.</p> <p>Als kardiovaskuläre Ereignisse wurden Todesfälle inklusive Tod infolge koronarer Herzkrankheit, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, Krankenhausaufenthalt infolge instabiler Angina pectoris oder Herzinsuffizienz sowie</p>

	<p>koronare Revaskularisation infolge einer Ischämie a priori definiert. Alle mutmaßlichen kardiovaskulären unerwünschten Ereignisse sowie alle Todesfälle wurden an das Komitee für klinische Ereignisse gemeldet, welches basierend auf verblindeten Daten eine Beurteilung vornahm.</p> <p>Die Schwere der UE wurde vom untersuchenden Arzt wie folgt eingestuft (mit Ausnahme der lokalen Reaktion der Injektionsstelle):</p> <ul style="list-style-type: none"> • mild (keine signifikante Beeinträchtigung des Patienten, symptomatische Behandlung nicht notwendig) • moderat (Beeinträchtigung des Patienten, aber keine Gesundheitsgefahr, symptomatische Behandlung eventuell notwendig) • schwer (signifikante Beeinträchtigung des Patienten, Gesundheitsgefahr, symptomatische Behandlung und/oder Krankenhausaufenthalt notwendig) <p>Vor der ersten Gabe der Studienmedikation und in Woche 12, 24, 52, 78 und 86 wurden Serumproben genommen und auf das Vorhandensein von anti-Alirocumab-Antikörpern (<i>anti-drug antibody</i>, ADA) mit Hilfe eines validierten Immunoassays in einem Zentrallabor untersucht. ADA-positive Serumproben wurden in einem validierten, kompetitiven Liganden-Bindungs-Assay auf das Vorhandensein von neutralisierenden Antikörpern (neutralising antibodies, nAb) getestet.</p>
FH II	Die Operationalisierung entsprach der Operationalisierung für FH I.
HIGH FH	Die Operationalisierung entsprach der Operationalisierung für FH I.
COMBO I	<p>Die Operationalisierung entsprach der Operationalisierung für FH I, mit folgender Ausnahme:</p> <p>Vor der ersten Gabe der Studienmedikation und in Woche 12, 24, 52, 104 und 112 wurden Serumproben genommen und auf das Vorhandensein von anti-Alirocumab-Antikörpern (<i>anti-drug antibody</i>, ADA) mit Hilfe eines validierten Immunoassays in einem Zentrallabor untersucht. ADA-positive Serumproben wurden in einem validierten, kompetitiven Liganden-Bindungs-Assay auf das Vorhandensein von neutralisierenden Antikörpern (neutralising antibodies, nAb) getestet.</p>
COMBO II	Die Operationalisierung entsprach der Operationalisierung für COMBO I.
LONG TERM	Die Operationalisierung entsprach der Operationalisierung für FH I.
OPTIONS I	<p>Die Operationalisierung entsprach der Operationalisierung für FH I, mit folgender Ausnahme:</p> <p>Vor der ersten Gabe der Studienmedikation und in Woche 12, 24 und 32 wurden Serumproben genommen und auf das Vorhandensein von anti-Alirocumab-Antikörpern (<i>anti-drug antibody</i>, ADA) mit Hilfe eines validierten Immunoassays in einem Zentrallabor untersucht. ADA-positive Serumproben wurden in einem validierten, kompetitiven Liganden-Bindungs-Assay auf das Vorhandensein von neutralisierenden Antikörpern (neutralising antibodies, nAb) getestet.</p>
OPTIONS II	Die Operationalisierung entsprach der Operationalisierung für OPTIONS I.

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FH I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FH II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HIGH FH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
COMBO I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
COMBO II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LONG TERM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
OPTIONS I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
OPTIONS II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

FH I

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

FH II

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

HIGH FH

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

COMBO I

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

COMBO II

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

LONG TERM

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

OPTIONS I

Das Verzerrungspotential der Studie ODYSSEY OPTIONS I ist niedrig. Für die Analyse des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die

ausgewertete Patientenpopulation war die *Safety*-Population, die nicht der ITT-Population entsprach. Daraus ergeben sich jedoch keine Hinweise auf eine relevante Verzerrung, da der Anteil der *Safety*-Population an der randomisierten Population > 95 % betrug. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

OPTIONS II

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

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

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Patienten		OR ^{a, b}	RR ^{a, b}	RD ^{a, b}
		N	n (%)	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert
FH I	Placebo	163	129 (79,1%)	1,18	1,03	0,03
	Alirocumab 75/150	322	263 (81,7%)	[0,73;1,88] 0,50	[0,94;1,13] 0,51	[-0,05;0,10] 0,51
FH II	Placebo	81	66 (81,5%)	0,68	0,92	-0,07
	Alirocumab 75/150	167	125 (74,9%)	[0,35;1,31] 0,25	[0,80;1,05] 0,22	[-0,17;0,04] 0,23
HIGH FH	Placebo	35	28 (80,0%)	0,61	0,89	-0,09
	Alirocumab 150	72	51 (70,8%)	[0,23;1,60] 0,31	[0,71;1,11] 0,28	[-0,26;0,08] 0,29
COMBO I	Placebo	107	81 (75,7%)	1,01	1,00	0,001
	Alirocumab 75/150	207	157 (75,8%)	[0,59;1,74] 0,98	[0,88;1,14] 0,98	[-0,10;0,10] 0,98
COMBO II	Ezetimib 10	241	162 (67,2%)	1,21	1,06	0,04
	Alirocumab 75/150	479	341 (71,2%)	[0,86;1,68] 0,27	[0,95;1,18] 0,28	[-0,03;0,11] 0,28
LONG TERM	Placebo	788	650 (82,5%)	0,90	0,98	-0,02
	Alirocumab 150	1550	1255 (81,0%)	[0,72;1,13] 0,37	[0,94;1,02] 0,37	[-0,05;0,02] 0,37
OPTIONS I	Ezetimib 10	46	27 (58,7%)	1,66	1,20	0,12
				[0,70;3,91] 0,25	[0,88;1,62] 0,25	[-0,08;0,31] 0,24
	Atorvastatin 80	47	30 (63,8%)	1,34	1,10	0,06
				[0,56;3,17] 0,51	[0,83;1,46] 0,51	[-0,13;0,25] 0,51
OPTIONS II	Rosuvastatin 40	45	36 (80,0%)	0,59	0,88	-0,10
				[0,23;1,54] 0,28	[0,69;1,11] 0,28	[-0,27;0,08] 0,27
	Alirocumab 75/150	47	33 (70,2%)	-	-	-
	Ezetimib 10	53	28 (52,8%)	1,04	1,02	0,01
OPTIONS II				[0,49;2,21] 0,93	[0,71;1,45] 0,93	[-0,18;0,20] 0,93
	Rosuvastatin 40	53	35 (66,0%)	0,60	0,81	-0,12
				[0,27;1,30] 0,20	[0,59;1,11] 0,20	[-0,31;0,06] 0,19
	Alirocumab 75/150	54	29 (53,7%)	-	-	-

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

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

^b Vergleich jeweils zwischen Placebo- oder aktivem Komparator- und Alirocumab-Arm

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

UE traten bei 52,8 % (OPTIONS II, Ezetimib_{+mLMT}) bis 82,5 % (LONG TERM, Placebo_{+mLMT}) der Patienten auf. Die Gesamtraten der UE in den einzelnen Studien waren jedoch zwischen den Behandlungsgruppen annähernd vergleichbar. Es konnten demnach keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Gesamtraten der UE zwischen Alirocumab_{+mLMT} und den verschiedenen definierten Komparatoren der mLMT nachgewiesen werden. Ebenso war kein Unterschied in der Gesamtrate von UE zwischen den beiden Dosierungen von Alirocumab festzustellen. In den Studien HIGH FH und LONG TERM wurden alle Patienten mit 150 mg Alirocumab behandelt, während in allen anderen Studien die Startdosis bei 75 mg lag, und bei Bedarf erhöht werden konnte. Die Mehrheit der Patienten blieb jedoch bei der niedrigen Dosis.

In Tabelle 4-42 bis Tabelle 4-44 sind deskriptiv diejenigen unerwünschten Ereignisse nach MedDRA Systemorganklassen (SOC, *system organ class*) dargestellt, die in mindestens einer Studie bei mehr als 10 % der Patienten auftraten. Am häufigsten wurden Infektionen und parasitäre Erkrankungen als UE dokumentiert, gefolgt von Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen. Dies sind die einzigen SOCs, die in jeder Studie und in jeder Behandlungsgruppe bei mehr als 10 % der Patienten auftraten. Der genaue Anteil pro Behandlungsgruppe pro SOC schwankt zwischen den Studien, sodass keine Tendenz für einen Vorteil bzw. Nachteil einer Behandlung abgeleitet werden kann. Daneben sind Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen des Nervensystems, Herzerkrankungen, Gefäßerkrankungen, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Atemwege, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen in den einzelnen Studien aufgetreten. Dabei wurde bei mindestens einer Behandlungsgruppe eine Rate von 10 % dokumentiert. Auch hier lässt sich keine Tendenz für einen Vorteil bzw. Nachteil einer Behandlung ableiten, sodass insgesamt ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil von Alirocumab_{+mLMT} und der Vergleichstherapie mLMT angenommen werden kann.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC aus den Placebo_{+mLMT}-kontrollierten ODYSSEY-Studien (deskriptive Darstellung)

Studie	Ereignis SOC	Patienten Placebo n/N (%)	Patienten Alirocumab n/N (%)
FH I	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	70/163 (42,9%)	141/322 (43,8%)
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10/163 (6,1%)	23/322 (7,1%)
	Erkrankungen des Nervensystems	27/163 (16,6%)	45/322 (14,0%)
	Herzerkrankungen	16/163 (9,8%)	27/322 (8,4%)
	Gefäßerkrankungen	13/163 (8,0%)	22/322 (6,8%)
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	24/163 (14,7%)	31/322 (9,6%)
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	37/163 (22,7%)	64/322 (19,9%)
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	16/163 (9,8%)	32/322 (9,9%)
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	49/163 (30,1%)	88/322 (27,3%)
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	37/163 (22,7%)	65/322 (20,2%)
	Untersuchungen	19/163 (11,7%)	34/322 (10,6%)
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	26/163 (16,0%)	54/322 (16,8%)
	FH II	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	38/81 (46,9%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		3/81 (3,7%)	6/167 (3,6%)
Erkrankungen des Nervensystems		17/81 (21,0%)	34/167 (20,4%)
Herzerkrankungen		2/81 (2,5%)	10/167 (6,0%)
Gefäßerkrankungen		6/81 (7,4%)	5/167 (3,0%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		5/81 (6,2%)	12/167 (7,2%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		16/81 (19,8%)	34/167 (20,4%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		9/81 (11,1%)	15/167 (9,0%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		27/81 (33,3%)	51/167 (30,5%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		15/81 (18,5%)	44/167 (26,3%)
Untersuchungen		4/81 (4,9%)	18/167 (10,8%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		10/81 (12,3%)	25/167 (15,0%)
HIGH FH		Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13/35 (37,1)
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1/35 (2,9%)	3/72 (4,2%)
	Erkrankungen des Nervensystems	3/35 (8,6%)	11/72 (15,3%)

Studie	Ereignis	Patienten Placebo n/N (%)	Patienten Alirocumab n/N (%)
	SOC		
	Herzerkrankungen	1/35 (2,9%)	9/72 (12,5%)
	Gefäßerkrankungen	3/35 (8,6%)	5/72 (6,9%)
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1/35 (2,9%)	5/72 (6,9%)
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8/35 (22,9%)	15/72 (20,8%)
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1/35 (2,9%)	7/72 (9,7%)
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10/35 (28,6%)	15/72 (20,8%)
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3/35 (8,6%)	16/72 (22,2%)
	Untersuchungen	8/35 (22,9%)	11/72 (15,3%)
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6/35 (17,1%)	10/72 (13,9%)
COMBO I	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	29/107 (27,1%)	77/207 (37,2%)
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6/107 (5,6%)	21/207 (10,1%)
	Erkrankungen des Nervensystems	17/107 (15,9%)	24/207 (11,6%)
	Herzerkrankungen	4/107 (3,7%)	17/207 (8,2%)
	Gefäßerkrankungen	6/107 (5,6%)	14/207 (6,8%)
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	14/107 (13,1%)	28/207 (13,5%)
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	17/107 (15,9%)	39/207 (18,8%)
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	5/107 (4,7%)	9/207 (4,3%)
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	23/107 (21,5%)	49/207 (23,7%)
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16/107 (15,0%)	26/207 (12,6%)
	Untersuchungen	14/107 (13,1%)	25/207 (12,1%)
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	22/107 (20,6%)	29/207 (14,0%)
LONG TERM	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	383/788 (48,6%)	748/1550 (48,3%)
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	73/788 (9,3%)	158/1550 (10,2%)
	Erkrankungen des Nervensystems	155/788 (19,7%)	289/1550 (18,6%)
	Herzerkrankungen	102/788 (12,9%)	171/1550 (11,0%)
	Gefäßerkrankungen	79/788 (10,0%)	133/1550 (8,6%)
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	99/788 (12,6%)	182/1550 (11,7%)
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	162/788 (20,6%)	318/1550 (20,5%)

Studie	Ereignis SOC	Patienten Placebo n/N (%)	Patienten Alirocumab n/N (%)
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	74/788 (9,4%)	156/1550 (10,1%)
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	242/788 (30,7%)	467/1550 (30,1%)
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	140/788 (17,8%)	250/1550 (16,1%)
	Untersuchungen	43/788 (5,5%)	99/1550 (6,4%)
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	124/788 (15,7%)	241/1550 (15,5%)
N: Patientenzahl der <i>Safety Population</i> ; n: Anzahl der Patienten mit dem entsprechenden Ereignis; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i>			

Tabelle 4-43: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC aus der Studie COMBO II (deskriptive Darstellung)

Studie	Ereignis SOC	Patienten Ezetimib n/N (%)	Patienten Alirocumab n/N (%)
COMBO II	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	61/241 (25,3%)	130/479 (27,1%)
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	18/241 (7,5%)	27/479 (5,6%)
	Erkrankungen des Nervensystems	40/214 (16,6%)	77/479 (16,1%)
	Herzkrankungen	29/241 (12,0%)	60/479 (12,5%)
	Gefäßerkrankungen	20/241 (8,3%)	33/479 (6,9%)
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	22/241 (9,1%)	45/479 (9,4%)
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	33/241 (13,7%)	72/479 (15,0%)
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	15/241 (6,2%)	35/479 (7,3%)
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	41/241 (17,0%)	94/479 (19,6%)
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	26/241 (10,8%)	56/479 (11,7%)
	Untersuchungen	21/241 (8,7%)	35/479 (7,3%)
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	33/241 (13,7%)	61/479 (12,7%)
N: Patientenzahl der <i>Safety Population</i> ; n: Anzahl der Patienten mit dem entsprechenden Ereignis; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i>			

Tabelle 4-44: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC aus den OPTIONS-Studien (deskriptive Darstellung)

Studie	Ereignis SOC	Patienten	Patienten	Patienten	Patienten
		Ezetimib n/N (%)	Atorvastatin n/N (%)	Rosuvastatin n/N (%)	Alirocumab n/N (%)
OPTIONS I	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14/46 (30,4%)	17/47 (36,2%)	16/45 (35,6%)	18/47 (38,3%)
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5/46 (10,9%)	5/47 (10,6%)	2/45 (4,4%)	0
	Erkrankungen des Nervensystems	1/46 (2,2%)	5/47 (10,6%)	7/45 (15,6%)	5/47 (10,6%)
	Herzerkrankungen	3/46 (6,5%)	2/47 (4,3%)	2/45 (4,4%)	0
	Gefäßerkrankungen	6/46 (13,0%)	2/47 (4,3%)	1/45 (2,2%)	4/47 (8,5%)
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2/46 (4,3%)	4/47 (8,5%)	5/45 (11,1%)	3/47 (6,4%)
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7/46 (15,2%)	12/47 (25,5%)	9/45 (20,0%)	5/47 (10,6%)
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1/46 (2,2%)	2/47 (4,3%)	4/45 (8,9%)	2/47 (4,3%)
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	6/46 (13,0%)	7/47 (14,9%)	8/45 (17,8%)	9/47 (19,1%)
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2/46 (4,3%)	4/47 (8,5%)	8/45 (17,8%)	1/47 (2,1%)
	Untersuchungen	2/46 (4,3%)	6/47 (12,8%)	4/45 (8,9%)	2/47 (4,3%)
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7/46 (14,9%)	3/47 (6,4%)	9/45 (20,0%)	4/47 (8,7%)
	OPTIONS II	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14/53 (26,4%)		19/53 (35,8%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		2/53 (3,8%)		3/53 (5,7%)	1/54 (1,9%)
Erkrankungen des Nervensystems		5/53 (9,4%)		8/53 (15,1%)	3/54 (5,6%)
Herzerkrankungen		2/53 (3,8%)		1/53 (1,9%)	2/54 (3,7%)
Gefäßerkrankungen		1/53 (1,9%)		2/53 (3,8%)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		1/53 (1,9%)		2/53 (3,8%)	3/54 (5,6%)

Studie	Ereignis	Patienten Ezetimib n/N (%)	Patienten Atorvastatin n/N (%)	Patienten Rosuvastatin n/N (%)	Patienten Alirocumab n/N (%)
	SOC				
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5/53 (9,4%)		7/53 (13,2%)	4/54 (7,4%)
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3/53 (5,7%)		2/53 (3,8%)	3/54 (5,6%)
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	8/53 (15,1%)		7/53 (13,2%)	7/54 (13,0%)
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4/53 (7,5%)		6/53 (11,3%)	8/54 (14,8%)
	Untersuchungen	2/53 (3,8%)		3/53 (5,7%)	1/54 (1,9%)
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7/53 (13,2%)		6/53 (11,3%)	3/54 (5,6%)
N: Patientenzahl der <i>Safety</i> Population; n: Anzahl der Patienten mit dem entsprechenden Ereignis; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i>					

Tabelle 4-45: Ergebnisse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (deskriptive Darstellung)

Studie	Behandlung (N)	UE mild	UE moderat	UE schwer
		n (%)	n (%)	n (%)
FH I	Placebo (N=163)	43 (26,4%)	64 (39,3%)	21 (12,9%)
	Alirocumab 75/150 (N=322)	102 (31,7%)	128 (39,8%)	33 (10,2%)
FH II	Placebo (N=81)	34 (42,0%)	21 (25,9%)	7 (8,6%)
	Alirocumab 75/150 (N=167)	66 (39,5%)	46 (27,5%)	5 (3,0%)
HIGH FH	Placebo (N=35)	10 (28,6%)	14 (40,0%)	4 (11,4%)
	Alirocumab 150 (N=72)	18 (25,0%)	25 (34,7%)	8 (11,1%)
COMBO I	Placebo (N=107)	29 (27,1%)	38 (35,5%)	14 (13,1%)
	Alirocumab 75/150 (N=207)	69 (33,3%)	69 (33,3%)	19 (9,2%)
COMBO II	Ezetimib 10 (N=241)	83 (34,4%)	50 (20,7%)	25 (10,4%)
	Alirocumab 75/150 (N=479)	132 (27,6%)	152 (31,7%)	48 (10,0%)
LONG TERM	Placebo (N=788)	209 (26,5%)	329 (41,8%)	109 (13,8%)
	Alirocumab 150 (N=1550)	395 (25,5%)	641 (41,4%)	216 (13,9%)
OPTIONS I	Ezetimib 10 (N=46)	11 (23,9%)	15 (32,6%)	1 (2,2%)
	Atorvastatin 80 (N=47)	11 (23,4%)	13 (27,7%)	6 (12,8%)
	Rosuvastatin 40 (N=45)	15 (33,3%)	17 (37,8%)	2 (4,4%)
	Alirocumab 75/150 (N=47)	11 (23,4%)	20 (42,6%)	1 (2,1%)
OPTIONS II	Ezetimib 10 (N=53)	12 (22,6%)	14 (26,4%)	2 (3,8%)
	Rosuvastatin 40 (N=53)	15 (28,3%)	15 (28,3%)	5 (9,4%)
	Alirocumab 75/150 (N=54)	14 (25,9%)	13 (24,1%)	2 (3,7%)

N: Anzahl der Patienten in der *Safety*-Population; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem entsprechenden Ereignis

In Tabelle 4-45 sind die UE nach Schweregrad deskriptiv dargestellt. Der Großteil der in den Studien dokumentierten unerwünschten Ereignisse war von milder oder moderater Schwere. Bei Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} traten bei 2,1 % (OPTIONS I) bis 13,9 % (LONG TERM) der Patienten UE schwerer Ausprägung auf. Der Anteil der Patienten mit UE schwerer Ausprägung war in den jeweiligen Behandlungsarmen innerhalb der Studien vergleichbar.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-46: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Patienten		OR ^{a, b}	RR ^{a, b}	RD ^{a, b}
		N	n (%)	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert
FH I	Placebo	163	22 (13,5%)	1,01	1,01	0,002
	Alirocumab 75/150	322	44 (13,7%)	[0,59;1,76] 0,96	[0,63;1,63] 0,96	[-0,06;0,07] 0,96
FH II	Placebo	81	8 (9,9)	0,90	0,91	-0,01
	Alirocumab 75/150	167	15 (9,0)	[0,37;2,22] 0,82	[0,40;2,06] 0,82	[-0,09;0,07] 0,82
HIGH FH	Placebo	35	4 (11,4)	1,25	1,22	0,03
	Alirocumab 150	72	10 (13,9)	[0,36;4,3] 0,72	[0,41;3,60] 0,73	[-0,11;0,16] 0,72
COMBO I	Placebo	107	14 (13,1)	0,95	0,96	-0,01
	Alirocumab 75/150	207	26 (12,6)	[0,48;1,91] 0,90	[0,52;1,76] 0,90	[-0,08;0,07] 0,90
COMBO II	Ezetimib 10	241	43 (17,8)	1,07	1,05	0,01
	Alirocumab 75/150	479	90 (18,8)	[0,71;1,59] 0,76	[0,76;1,46] 0,76	[-0,05;0,07] 0,76
LONG TERM	Placebo	788	154 (19,5)	0,95	0,96	-0,01
	Alirocumab 150	1550	290 (18,7)	[0,76;1,18] 0,63	[0,80;1,14] 0,63	[-0,04;0,03] 0,63
OPTIONS I	Ezetimib 10	46	2 (4,3)	0,48	0,49	-0,02
				[0,04;5,46] 0,55	[0,05;5,21] 0,55	[-0,09;0,05] 0,55
	Atorvastatin 80	47	4 (8,5)	0,23	0,25	-0,06
				[0,03;2,17] 0,20	[0,03;2,15] 0,21	[-0,15;0,03] 0,16
	Rosuvastatin 40	45	2 (4,4)	0,47	0,48	-0,02
				[0,04;5,34] 0,54	[0,05;5,10] 0,54	[-0,10;0,05] 0,53
	Alirocumab 75/150	47	1 (2,1)	-	-	-
OPTIONS II	Ezetimib 10	53	3 (5,7)	1,33	1,31	0,02
				[0,28;6,27] 0,72	[0,31;5,57] 0,72	[-0,08;0,11] 0,71
	Rosuvastatin 40	53	4 (7,5)	0,98	0,98	-0,00
				[0,23;4,14] 0,98	[0,26;3,72] 0,98	[-0,10;0,10] 0,98
	Alirocumab 75/150	54	4 (7,4)	-	-	-

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

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

^b Vergleich jeweils zwischen Placebo- oder aktivem Komparator- und Alirocumab-Arm

SUE traten insgesamt selten auf (vgl. Tabelle 4-46). Am häufigsten wurden SUE in der Studie LONG TERM dokumentiert (18,7 bzw. 19,5 % der Patienten), während die wenigsten SUE in der Studie OPTIONS I auftraten (2,1 bis 8,5 % der Patienten). Die Gesamtraten der SUE in den einzelnen Studien waren jedoch zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Es konnten demnach keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Gesamtraten der UE zwischen Alirocumab_{+mLMT} und den verschiedenen definierten Komparatoren der mLMT nachgewiesen werden. Ebenso ergab sich kein Unterschied bezüglich der Dosierung von Alirocumab.

Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge

Die Rate der unerwünschten Ereignisse mit Todesfolge war generell sehr gering (vgl. Tabelle 4-47). In den Studien FH II, HIGH FH und OPTIONS I traten keine Todesfälle auf. In den anderen Studien lag die Rate der UE mit Todesfolge zwischen 0,4 % (COMBO II, Alirocumab_{+mLMT}) und 2,8 % (COMBO I, Placebo_{+mLMT}). Todesfälle betrafen hauptsächlich Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, kardiovaskuläre Ereignisse waren die häufigste Todesursache.

In der größten Studie LONG TERM war die Inzidenz tödlicher Ereignisse bei den Patienten mit Alirocumab_{+mLMT} nur etwa halb so hoch wie bei Patienten mit Placebo_{+mLMT}. Dies führt zu einem nahezu signifikanten Behandlungsunterschied (RR [KI]: 0,41 [0,15;1,03]). Auch in den Studien COMBO I und II waren etwas höhere Raten an UE mit Todesfolge in den Vergleichsarmen Placebo_{+mLMT} und Ezetimib_{+mLMT} zu verzeichnen, jedoch ist die Anzahl der Ereignisse insgesamt sehr gering. In der Studie FH I hingegen traten ausschließlich fatale Ereignisse in der Gruppe der mit Alirocumab_{+mLMT} behandelten Patienten auf. Insgesamt konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Alirocumab_{+mLMT} und den verschiedenen definierten Komparatoren der mLMT in den einzelnen Studien nachgewiesen werden. Dies ist auch durch die geringe Zahl der Ereignisse und die teilweise kleinen Patientenpopulationen begründet.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Patienten		OR ^{a, b}	RR ^{a, b}	RD ^{a, b}
		N	n (%)	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert
FH I	Placebo	163	0	6,72	6,59	0,02
	Alirocumab 75/150	322	6 (1,9 %)	[0,38;119,95] 0,20	[0,37;116,27] 0,20	[0,001;0,04] 0,04
FH II	Placebo	81	0	-	-	-
	Alirocumab 75/150	167	0	-	-	-
HIGH FH	Placebo	35	0	-	-	-
	Alirocumab 150	72	0	-	-	-
COMBO I	Placebo	107	3 (2,8%)	0,34	0,35	-0,02
	Alirocumab 75/150	207	2 (1,0%)	[0,06;2,06] 0,24	[0,06;2,03] 0,24	[-0,05;0,02] 0,29
COMBO II	Ezetimib 10	241	4 (1,7%)	0,25	0,25	-0,01
	Alirocumab 75/150	479	2 (0,4%)	[0,05;1,37] 0,11	[0,05;1,36] 0,11	[-0,03;0,01] 0,16
LONG TERM	Placebo	788	10 (1,3%)	0,40	0,41	-0,01
	Alirocumab 150	1550	8 (0,5%)	[0,16;1,03] 0,06	[0,16;1,03] 0,06	[-0,02;0,001] 0,09
OPTIONS I	Ezetimib 10	46	0	-	-	-
	Atorvastatin 80	47	0	-	-	-
	Rosuvastatin 40	45	0	-	-	-
	Alirocumab 75/150	47	0	-	-	-
OPTIONS II	Ezetimib 10	53	1 (1,9%)	0,32	0,33	-0,02
				[0,01;8,06] 0,49	[0,01;7,86] 0,49	[-0,07;0,03] 0,46
	Rosuvastatin 40	53	0	-	-	-
	Alirocumab 75/150	54	0	-	-	-

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

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

^b Vergleich jeweils zwischen Placebo- oder aktivem Komparator- und Alirocumab-Arm

Unerwünschte Ereignisse, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen

Tabelle 4-48: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Patienten		OR ^{a, b}	RR ^{a, b}	RD ^{a, b}
		N	n (%)	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert
FH I	Placebo	163	10 (6,1%)	0,54	0,56	-0,03
	Alirocumab 75/150	322	11 (3,4%)	[0,23;1,30] 0,17	[0,24;1,28] 0,17	[-0,07;0,02] 0,20
FH II	Placebo	81	1 (1,2%)	2,98	2,91	0,02
	Alirocumab 75/150	167	6 (3,6%)	[0,35;25,19] 0,32	[0,36;23,77] 0,32	[-0,01;0,06] 0,21
HIGH FH	Placebo	35	2 (5,7%)	0,72	0,73	-0,02
	Alirocumab 150	72	3 (4,2%)	[0,11;4,50] 0,72	[0,13;4,17] 0,72	[-0,11;0,07] 0,74
COMBO I	Placebo	107	8 (7,5%)	0,83	0,84	-0,01
	Alirocumab 75/150	207	13 (6,3%)	[0,33;2,07] 0,69	[0,36;1,964] 0,69	[-0,07;0,05] 0,70
COMBO II	Ezetimib 10	241	13 (5,4%)	1,43	1,39	0,02
	Alirocumab 75/150	479	36 (7,5%)	[0,74;2,74] 0,29	[0,75;2,58] 0,29	[-0,02;0,06] 0,26
LONG TERM	Placebo	788	46 (5,8%)	1,24	1,23	0,01
	Alirocumab 150	1550	111 (7,2%)	[0,87;1,77] 0,23	[0,88;1,71] 0,23	[-0,01;0,03] 0,21
OPTIONS I	Ezetimib 10	46	1 (2,2%)	2,00	1,96	0,02
				[0,18;22,85] 0,58	[0,18;20,85] 0,58	[-0,05;0,09] 0,57
	Atorvastatin 80	47	3 (6,4%)	0,65	0,67	-0,02
				[0,10;4,09] 0,65	[0,12;3,81] 0,65	[-0,11;0,07] 0,65
OPTIONS II	Rosuvastatin 40	45	1 (2,2%)	1,96	1,92	0,02
				[0,17;22,35] 0,59	[0,18;20,39] 0,59	[-0,05;0,09] 0,58
	Alirocumab 75/150	47	2 (4,3%)	-	-	-
	Ezetimib 10	53	2 (3,8%)	0,98	0,98	-0,001
OPTIONS II				[0,13;7,23] 0,99	[0,14;6,72] 0,99	[-0,07;0,07] 0,99
	Rosuvastatin 40	53	3 (5,7%)	0,64	0,65	-0,02
				[0,10;4,00] 0,63	[0,11;3,76] 0,63	[-0,10;0,06] 0,63
	Alirocumab 75/150	54	2 (3,7%)	-	-	-

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

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

^b Vergleich jeweils zwischen Placebo- oder aktivem Komparator- und Alirocumab-Arm

Generell war die Rate der unerwünschten Ereignisse, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führten, gering (< 10 % in allen Studien und Behandlungsarmen). Die Raten waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar und es konnten demnach keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Alirocumab_{+mLMT} und den verschieden definierten Komparatoren der mLMT nachgewiesen werden. Ebenso ergab sich kein Unterschied bezüglich der Dosierung von Alirocumab.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) waren schwerwiegende oder nicht-schwerwiegende UE, die in den Studienprotokollen präspezifiziert waren und gesondert dokumentiert wurden (siehe Operationalisierung in Tabelle 4-39). In Tabelle 4-49 bis Tabelle 4-51 sind die Raten der UEBI in den einzelnen Studien deskriptiv dargestellt.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus den Placebo_{+mLMT}-kontrollierten ODYSSEY-Studien (deskriptive Darstellung)

Studie	Ereignis	Patienten Placebo n/N (%)	Patienten Alirocumab n/N (%)
FH I	lokale Reaktionen der Injektionsstelle	18/163 (11,0%)	40/322 (12,4%)
	allergische Reaktionen	16/163 (9,8%)	28/322 (8,7%)
	neurologische Ereignisse	7/163 (4,3%)	12/322 (3,7%)
	neurokognitive Ereignisse	2/163 (1,2%)	2/322 (0,6%)
	erhöhte ALT-Werte	1/163 (0,6%)	6/322 (1,9%)
	ophthalmologische Ereignisse	4/163 (2,5%)	3/322 (0,9%)
FH II	lokale Reaktionen der Injektionsstelle	6/81 (7,4%)	19/167 (11,4%)
	allergische Reaktionen	5/81 (6,2%)	19/167 (11,4%)
	neurologische Ereignisse	2/81 (2,5%)	7/167 (4,2%)
	neurokognitive Ereignisse	1/81 (1,2%)	0
	erhöhte ALT-Werte	3/81 (3,7%)	3/167 (1,8%)
	ophthalmologische Ereignisse	1/81 (1,2%)	3/167 (1,8%)
HIGH FH	lokale Reaktionen der Injektionsstelle	2/35 (5,7%)	6/72 (8,3%)
	allergische Reaktionen	2/35 (5,7%)	5/72 (6,9%)
	neurologische Ereignisse	1/35 (2,9%)	2/72 (2,8%)
	neurokognitive Ereignisse	1/35 (2,9%)	1/72 (1,4%)
	erhöhte ALT-Werte	1/35 (2,9%)	2/72 (2,8%)
	ophthalmologische Ereignisse	0	1/72 (1,4%)
COMBO I	lokale Reaktionen der Injektionsstelle	3/107 (2,8%)	11/207 (5,3%)
	allergische Reaktionen	7/107 (6,5%)	18/207 (8,7%)
	neurologische Ereignisse	2/107 (1,9%)	5/207 (2,4%)
	neurokognitive Ereignisse	1/107 (0,9%)	0
	erhöhte ALT-Werte	2/107 (1,9%)	3/207 (1,4%)
	ophthalmologische Ereignisse	1/107 (0,9%)	3/207 (1,4%)
LONG TERM	lokale Reaktionen der Injektionsstelle	33/788 (4,2%)	91/1550 (5,9%)
	allergische Reaktionen	75/788 (9,5%)	156/1550 (10,1%)
	neurologische Ereignisse	35/788 (4,4%)	65/1550 (4,2%)
	neurokognitive Ereignisse	4/788 (0,5%)	18/1550 (1,2%)
	erhöhte ALT-Werte	16/788 (2,1%)	28/1550 (1,8%)
	ophthalmologische Ereignisse	15/788 (1,9%)	45/1550 (2,9%)
N: Patientenzahl der <i>Safety</i> Population; n: Anzahl der Patienten mit dem entsprechenden Ereignis; ALT: Alanin-Aminotransferase			

Tabelle 4-50: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus der Studie COMBO II (deskriptive Darstellung)

Studie	Ereignis	Patienten Ezetimib n/N (%)	Patienten Alirocumab n/N (%)
COMBO II	lokale Reaktionen der Injektionsstelle	2/241 (0,8%)	12/479 (2,5%)
	allergische Reaktionen	12/241 (5,0%)	30/479 (6,3%)
	neurologische Ereignisse	7/241 (2,9%)	13/479 (2,7%)
	neurokognitive Ereignisse	3/241 (1,2%)	4/479 (0,8%)
	erhöhte ALT-Werte	3/241 (1,2%)	4/479 (0,8%)
	ophthalmologische Ereignisse	2/241 (0,8%)	6/479 (1,3%)

N: Patientenzahl der *Safety* Population; n: Anzahl der Patienten mit dem entsprechenden Ereignis; ALT: Alanin-Aminotransferase

Tabelle 4-51: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus den OPTIONS-Studien (deskriptive Darstellung)

Studie	Ereignis	Patienten Ezetimib n/N (%)	Patienten Atorvastatin n/N (%)	Patienten Rosuvastatin n/N (%)	Patienten Alirocumab n/N (%)
OPTIONS I	lokale Reaktionen der Injektionsstelle	1/46 (2,2%)	0	3/45 (6,7%)	0
	allergische Reaktionen	3/46 (6,5%)	0	3/45 (6,7%)	1/47 (2,1%)
	neurologische Ereignisse	0	2/47 (4,3%)	0	3/47 (6,4%)
	neurokognitive Ereignisse	0	0	0	0
	erhöhte ALT-Werte	0	0	0	1/47 (2,1%)
	ophthalmologische Ereignisse	0	0	0	0
OPTIONS II	lokale Reaktionen der Injektionsstelle	0		0	3/54 (5,6%)
	allergische Reaktionen	1/53 (1,9%)		3/53 (5,7%)	4/54 (7,4%)
	neurologische Ereignisse	0		0	1/54 (1,9%)
	neurokognitive Ereignisse	1/53 (1,9%)		1/53 (1,9%)	0
	erhöhte ALT-Werte	1/53 (1,9%)		0	0
	ophthalmologische Ereignisse	0		0	0

N: Patientenzahl der *Safety* Population; n: Anzahl der Patienten mit dem entsprechenden Ereignis; ALT: Alanin-Aminotransferase

Lokale Reaktionen der Injektionsstelle

In allen Studien mit Ausnahme der OPTIONS I traten bei den mit Alirocumab_{+mLMT} behandelten Patienten etwas häufiger lokale Reaktionen der Injektionsstelle auf als bei den

Patienten der Kontrollarme. Der Anteil der mit Alirocumab_{+mLMT} behandelten Patienten mit lokalen Reaktionen der Injektionsstelle schwankte zwischen 2,5 % (COMBO II) und 11,4 % (FH I). Der Anteil der mit Placebo_{+mLMT} behandelten Patienten mit lokalen Reaktionen der Injektionsstelle schwankte zwischen 0 und 11,0 % (FH I). Lokale Reaktionen der Injektionsstelle wurden als potentielle Nebenwirkungen von Alirocumab in die Fachinformation aufgenommen [1]. Symptome waren Rötung, Schwellung, Schmerz und Hämatome. Die meisten Reaktionen waren von milder Schwere und transientem Verlauf. Schwerwiegende Reaktionen der Injektionsstelle traten in keinem der Behandlungsarme auf.

Allergische Reaktionen

Allergische Reaktionen traten generell bei Patienten, die mit Alirocumab_{+mLMT} behandelt wurden, geringfügig häufiger auf als bei den Patienten der Kontrollarme. Schwere allergische Reaktionen traten jedoch sehr selten auf. Der Unterschied in der Rate allergischer Reaktionen zwischen Patienten, die mit Alirocumab_{+mLMT} behandelt wurden, und den Patienten der Kontrollgruppen, beruhte hauptsächlich auf der Inzidenz von Pruritus (Juckreiz der Haut oder Schleimhaut). Pruritus wurde als potentielle Nebenwirkung von Alirocumab in die Fachinformation aufgenommen [1].

Neurologische Ereignisse

Neurologische Ereignisse wurden als UEBI definiert, um zu untersuchen, ob sehr niedrige LDL-C-Werte mit UE assoziiert sind, die durch Störungen der Myelin-abhängigen Nervenfunktion hervorgerufen werden. Neurologische Ereignisse traten sehr selten auf, und in der Gesamtbetrachtung aller Studien wurde kein Unterschied in der Häufigkeit neurologischer Ereignisse zwischen den Behandlungsarmen beobachtet.

Neurokognitive Ereignisse

Neurokognitive Störungen sind eine mögliche Nebenwirkung der Statintherapie und wurden als UEBI erfasst, da alle Patienten der eingeschlossenen Studien eine Hintergrundtherapie mit einem Statin erhielten. Neurokognitive Ereignisse traten jedoch sehr selten auf und es wurde kein Unterschied in der Häufigkeit zwischen den Behandlungsarmen beobachtet.

Erhöhte ALT-Werte

Leberschäden, und damit verbunden eine Erhöhung der ALT-Werte, sind mögliche Nebenwirkungen von Statinen. Da alle Patienten der eingeschlossenen Studien eine Hintergrundtherapie mit einem Statin erhielten, wurden erhöhte ALT-Werte als UEBI präspezifiziert. Bei der Behandlung mit Alirocumab kam es nicht zu einem häufigeren Auftreten von Leberschäden, wie einer Erhöhung der ALT-Werte.

Ophthalmologische Ereignisse

Ophthalmologische Ereignisse traten generell bei Patienten, die mit Alirocumab_{+mLMT} behandelt wurden, geringfügig häufiger auf als bei den Patienten der Kontrollarme, waren generell jedoch selten (< 3 %). Die meisten Ereignisse waren von milder oder moderater Schwere. Es wurden keine Sicherheitsrisiken in Bezug auf ophthalmologische Ereignisse im Zusammenhang mit der Behandlung mit Alirocumab identifiziert.

Hämolytische Anämie

Es traten keine Fälle von hämolytischer Anämie in den Studien auf.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Gesamtrate kardiovaskulärer Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Patienten		OR ^{a, b}	RR ^{a, b}	RD ^{a, b}
		N	n (%)	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert
FH I	Placebo	163	3 (1,8%)	1,36	1,35	0,01
	Alirocumab 75/150	322	8 (2,5%)	[0,36;5,19] 0,65	[0,36;5,02] 0,65	[-0,02;0,03] 0,64
FH II	Placebo	81	1 (1,2%)	0,97	0,97	0,00
	Alirocumab 75/150	167	2 (1,2%)	[0,09;10,85] 0,98	[0,09;10,54] 0,98	[-0,03;0,03] 0,98
HIGH FH	Placebo	35	0	6,94	6,37	0,08
	Alirocumab 150	72	6 (8,3%)	[0,38;126,78] 0,19	[0,37;109,86] 0,20	[0,01;0,16] 0,03
COMBO I	Placebo	107	3 (2,8%)	1,04	1,03	0,001
	Alirocumab 75/150	207	6 (2,9%)	[0,25;4,22] 0,96	[0,26;4,05] 0,96	[-0,04;0,04] 0,96
COMBO II	Ezetimib 10	241	9 (3,7%)	1,30	1,29	0,01
	Alirocumab 75/150	479	23 (4,8%)	[0,59;2,86] 0,51	[0,60;2,74] 0,51	[-0,02;0,041] 0,50
LONG TERM	Placebo	788	40 (5,1%)	0,91	0,92	-0,004
	Alirocumab 150	1550	72 (4,6%)	[0,61;1,35] 0,65	[0,63;1,33] 0,64	[-0,02;0,01] 0,65
OPTIONS I	Ezetimib 10	46	1 (2,2%)	0,32	0,33	-0,02
				[0,01;8,04] 0,49	[0,01;7,81] 0,49	[-0,08;0,04] 0,46
	Atorvastatin 80	47	0	-	-	-
	Rosuvastatin 40	45	0	-	-	-
OPTIONS II	Alirocumab 75/150	47	0	-	-	-
	Ezetimib 10	53	1 (1,9%)	0,32	0,33	-0,02
				[0,01;8,06] 0,49	[0,01;7,86] 0,49	[-0,07;0,03] 0,46
	Rosuvastatin 40	53	0	-	-	-
	Alirocumab 75/150	54	0	-	-	-

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

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

^b Vergleich jeweils zwischen Placebo- oder aktivem Komparator- und Alirocumab-Arm

Die Gesamtrate kardiovaskulärer Ereignisse bezieht neben MACE (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.1) auch koronare Revaskularisation infolge einer Ischämie und Herzinsuffizienz mit Krankenhausaufenthalt ein. Bei der Gesamtrate der kardiovaskulären Ereignisse ergab sich bis

auf die Studie HIGH FH kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Im Vergleich zu Placebo_{+mLMT} wurde eine signifikante Erhöhung der Chance für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses um 8 % bei nicht signifikantem OR und RR gezeigt. Dieses Ergebnis sollte jedoch aufgrund der geringen Ereignisrate, geringen Patientenzahlen und der anderen Effektschätzer OR und RR, die kein signifikantes Ergebnis zeigen, mit Vorsicht interpretiert werden.

In Tabelle 4-53 bis Tabelle 4-55 sind die Raten der verschiedenen kardiovaskulären Ereignisse für alle Studien deskriptiv dargestellt. Insgesamt ist die Durchführung einer koronaren Revaskularisation das häufigste kardiovaskuläre Ereignis. Bei dieser Zusammenfassung ist zu beachten, dass Patienten mit zwei kardiovaskulären Ereignissen (wie beispielsweise instabile Angina pectoris und koronare Revaskularisation) in der Tabelle doppelt erscheinen. Generell sind die Ereignisraten gering.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für kardiovaskuläre Ereignisse aus den Placebo_{+mLMT}-kontrollierten ODYSSEY-Studien (deskriptive Darstellung)

Studie	Ereignis	Patienten ^a Placebo n/N (%)	Patienten ^a Alirocumab n/N (%)
FH I	Tod infolge KHK (inkl. Tod unklarer Ursache)	0/163	3/322 (0,9%)
	nicht-tödlicher Myokardinfarkt	1/163 (0,6%)	1/322 (0,3%)
	tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall	0/163	1/322 (0,3%)
	instabile Angina pectoris mit Krankenhausaufenthalt	0/163	1/322 (0,3%)
	Herzinsuffizienz mit Krankenhausaufenthalt	0/163	1/322 (0,3%)
	koronare Revaskularisation infolge einer Ischämie	2/163 (1,2%)	2/322 (0,6%)
FH II	Tod infolge KHK (inkl. Tod unklarer Ursache)	0/81	0/167
	nicht-tödlicher Myokardinfarkt	1/81 (1,2%)	0/167
	tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall	0/81	0/167
	instabile Angina pectoris mit Krankenhausaufenthalt	0/81	0/167
	Herzinsuffizienz mit Krankenhausaufenthalt	0/81	0/167
	koronare Revaskularisation infolge einer Ischämie	1/81 (1,2%)	2/167 (1,2%)
HIGH FH	Tod infolge KHK (inkl. Tod unklarer Ursache)	0/35	0/72
	nicht-tödlicher Myokardinfarkt	0/35	4/72 (5,6%)
	tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall	0/35	0/72
	instabile Angina pectoris mit Krankenhausaufenthalt	0/35	0/72
	Herzinsuffizienz mit Krankenhausaufenthalt	0/35	1/72 (1,4%)
	koronare Revaskularisation infolge einer Ischämie	0/35	5/72 (6,9%)
COMBO I	Tod infolge KHK (inkl. Tod unklarer Ursache)	1/107 (0,9%)	1/207 (0,5%)
	nicht-tödlicher Myokardinfarkt	1/107 (0,9%)	1/207 (0,5%)
	tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall	0/107	2/207 (1,0%)
	instabile Angina pectoris mit Krankenhausaufenthalt	0/107	0/207
	Herzinsuffizienz mit Krankenhausaufenthalt	1/107 (0,9%)	0/207
	koronare Revaskularisation infolge einer Ischämie	1/107 (0,9%)	3/207 (1,4%)
LONG TERM	Tod infolge KHK (inkl. Tod unklarer Ursache)	7/788 (0,9%)	4/1550 (0,3%)
	nicht-tödlicher Myokardinfarkt	18/788 (2,3%)	14/1550 (0,9%)
	tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall	2/788 (0,3%)	9/1550 (0,6%)
	instabile Angina pectoris mit Krankenhausaufenthalt	1/788 (0,1%)	0/1550
	Herzinsuffizienz mit Krankenhausaufenthalt	3/788 (0,4%)	9/1550 (0,6%)
	koronare Revaskularisation infolge einer Ischämie	24/788 (3,0%)	48/1550 (3,1%)
N: Patientenzahl der <i>Safety</i> Population; n: Anzahl der Patienten mit dem entsprechenden Ereignis; KHK: koronare Herzkrankheit			
^a Patienten, die mehrere kardiovaskuläre Ereignisse erlitten (z.B. koronare Revaskularisation und Myokardinfarkt), werden bei dieser Darstellung mehrfach gezählt			

Tabelle 4-54: Ergebnisse für kardiovaskuläre Ereignisse aus der Studie COMBO II (deskriptive Darstellung)

Studie	Ereignis	Patienten ^a Ezetimib n/N (%)	Patienten ^a Alirocumab n/N (%)
COMBO II	Tod infolge KHK (inkl. Tod unklarer Ursache)	2/241 (0,8%)	2/479 (0,4%)
	nicht-tödlicher Myokardinfarkt	3/241 (1,2%)	12/479 (2,5%)
	tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall	1/241 (0,4%)	1/479 (0,2%)
	instabile Angina pectoris mit Krankenhausaufenthalt	0/241	1/479 (0,2%)
	Herzinsuffizienz mit Krankenhausaufenthalt	1/241 (0,4%)	1/479 (0,2%)
	koronare Revaskularisation infolge einer Ischämie	4/241 (1,7%)	16/479 (3,3%)

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

^a Patienten, die mehrere kardiovaskuläre Ereignisse erlitten (z.B. koronare Revaskularisation und Myokardinfarkt), werden bei dieser Darstellung mehrfach gezählt

Tabelle 4-55: Ergebnisse für kardiovaskuläre Ereignisse aus den OPTIONS-Studien (deskriptive Darstellung)

Studie	Ereignis	Patienten ^a	Patienten	Patienten	Patienten
		Ezetimib	Atorvastatin	Rosuvastatin	Alirocumab
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
OPTIONS I	Tod infolge KHK (inkl. Tod unklarer Ursache)	0/46	0/47	0/45	0/47
	nicht-tödlicher Myokardinfarkt	0/46	0/47	0/45	0/47
	tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall	0/46	0/47	0/45	0/47
	instabile Angina pectoris mit Krankenhausaufenthalt	0/46	0/47	0/45	0/47
	Herzinsuffizienz mit Krankenhausaufenthalt	0/46	0/47	0/45	0/47
	koronare Revaskularisation infolge einer Ischämie	1/46 (2,2%)	0/47	0/45	0/47
OPTIONS II	Tod infolge KHK (inkl. Tod unklarer Ursache)	0/53		0/53	0/54
	nicht-tödlicher Myokardinfarkt	1/53 (1,9%)		0/53	0/54
	tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall	0/53		0/53	0/54
	instabile Angina pectoris mit Krankenhausaufenthalt	0/53		0/53	0/54
	Herzinsuffizienz mit Krankenhausaufenthalt	0/53		0/53	0/54
	koronare Revaskularisation infolge einer Ischämie	1/53 (1,9%)		0/53	0/54
N: Patientenzahl der <i>Safety</i> Population; n: Anzahl der Patienten mit dem entsprechenden Ereignis; KHK: koronare Herzkrankheit					
^a Patienten, die mehrere kardiovaskuläre Ereignisse erlitten (z.B. koronare Revaskularisation und Myokardinfarkt), werden bei dieser Darstellung mehrfach gezählt					

Auftreten von anti-Alirocumab-Antikörpern

In allen ODYSSEY-Studien wurde die Bildung von anti-Alirocumab-Antikörpern (*anti-drug antibody*, ADA) im Zusammenhang mit der Studien-Behandlung untersucht. In der Zusammenfassung der Studien wurden in 4,8 % der mit Alirocumab_{+mLMT} behandelten Patienten und 0,6 % der Patienten der Kontrollgruppen ADA nachgewiesen [97]. Der positive Antikörper-Nachweis war in 63 % der Fälle transient. Das Vorhandensein von ADA hatte keinen Einfluss auf die Wirksamkeit der Behandlung mit Alirocumab, d.h. das Ausmaß der LDL-C-Senkung war in ADA-positiven und ADA-negativen Patienten vergleichbar. Das Vorhandensein von ADA führte nicht zu einem häufigeren Auftreten von unerwünschten Ereignissen, mit Ausnahme von verstärkten lokalen Reaktionen der Injektionsstelle bei ADA-

positiven Patienten. Neutralisierende anti-Alirocumab-Antikörper (NAb, *neutralizing antibodies*) wurden in 1,2 % der Patienten und ausschließlich nach Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} nachgewiesen. Lediglich 10 Patienten (0,3 %) hatten zwei oder mehr positive NAb-Befunde, in den anderen Fällen konnten NAb nur transient nachgewiesen werden. Die Daten dieser Patienten deuten nicht auf einen Zusammenhang zwischen NAb und der LDL-C-senkenden Wirkung oder der Verträglichkeit von Alirocumab hin.

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

Die Studienergebnisse zu den Auswertungen der unerwünschten Ereignisse lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen (Erläuterungen siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Die in die Bewertung eingeschlossenen Studien zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit einer Alirocumab-Behandlung bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie lassen sich meta-analytisch zusammenfassen. Die Studien weisen hinsichtlich der eingeschlossenen Patienten (Erwachsene mit Hypercholesterinämie (FH oder nicht-FH) mit hohem oder sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, welche die LDL-C-Zielwerte mit ihrer bestehenden lipidmodifizierenden Therapie nicht erreichen), der Operationalisierung der untersuchten Endpunkte und der statistischen Auswertungen ein einheitliches Design auf. Allerdings unterscheiden sich die einzelnen Studien bezüglich des Komparators und damit der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In Abschnitt 4.3.1.2.1 wurde bereits die Definition der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie „maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung“ (mLMT) im Detail und pro Studie beschrieben. Zusammenfassend ist die Behandlung der Patienten mit

- der maximal tolerierten Dosis Statin nach Ermessen des Prüfarztes bzw. einer Hochdosis-Statintherapie
- einer zusätzlichen optionalen und stabil gehaltenen lipidmodifizierenden Therapie bzw. der zusätzlichen Ezetimib-Therapie
- der Einhaltung einer Diät gemäß Einschlusskriterium

in allen Studien gegeben und erfüllt alle Voraussetzungen der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

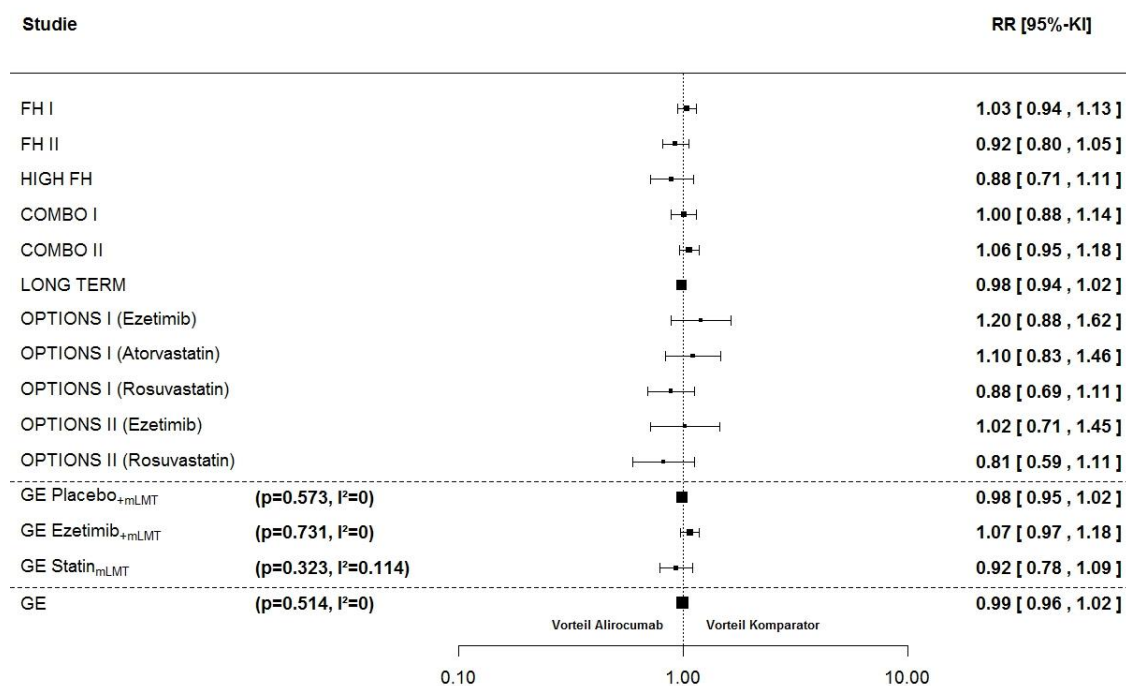


Abbildung 4-23: Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; Alirocumab_{+mLMT} versus mLMT, RR

Abbildung 4-23 zeigt den Forest-Plot mit den RR der einzelnen Studien für den erhobenen Endpunkt „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ sowie die berechneten Gesamteffektschätzer mit 95 % KI. Sowohl die Meta-Analyse über alle Studien als auch die Meta-Analysen der Studien mit gleicher Definition des Komparators (GE Placebo_{+mLMT}, GE Ezetimib_{+mLMT}, GE Statin_{mLMT}) zeigen, dass es keinen Unterschied hinsichtlich der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse mit Alirocumab_{+mLMT} versus mLMT gibt. Die Heterogenität ist bei allen Meta-Analysen als unbedeutend einzuschätzen.

Das gleiche Bild zeigt sich bei der meta-analytischen Betrachtung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Abbildung 4-24 zeigt den Forest-Plot mit den RR der einzelnen Studien für den erhobenen Endpunkt „Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“ sowie die berechneten Gesamteffektschätzer mit 95 % KI. Sowohl die Meta-Analyse über alle Studien als auch die Meta-Analysen der Studien mit gleicher Definition des Komparators (GE Placebo_{+mLMT}, GE Ezetimib_{+mLMT}, GE Statin_{mLMT}) zeigen, dass es keinen Unterschied hinsichtlich der Gesamtrate der SUE mit Alirocumab_{+mLMT} versus mLMT gibt. Die Heterogenität ist bei allen Meta-Analysen als unbedeutend einzuschätzen.

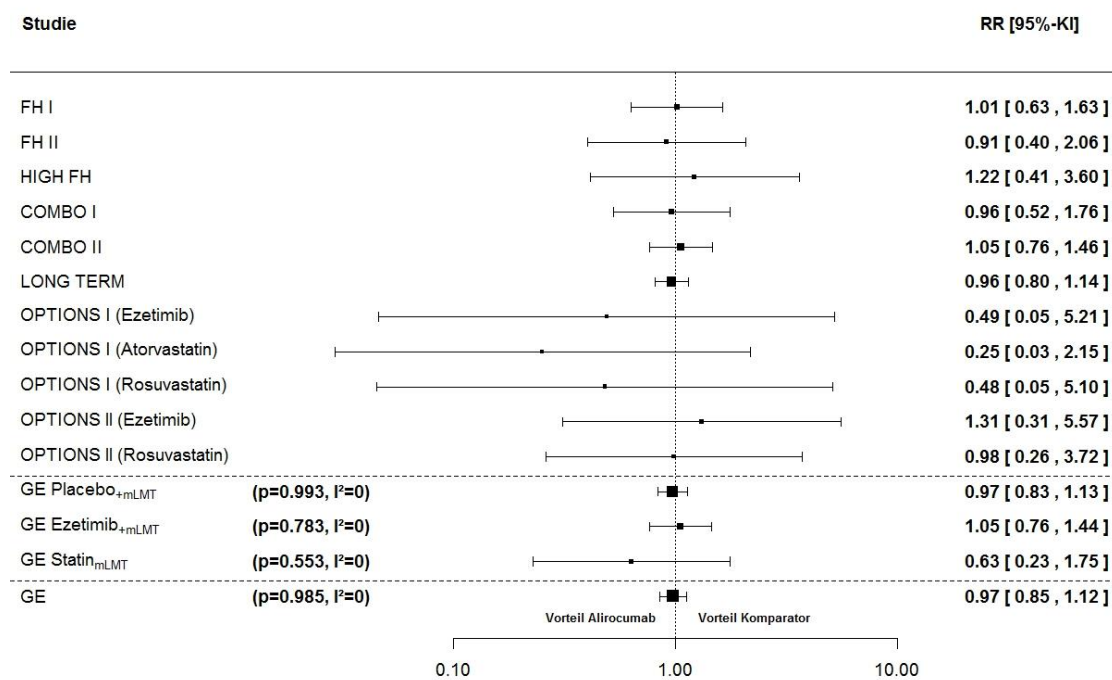


Abbildung 4-24: Meta-Analyse für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus RCT; Alirocumab_{+mLMT} versus mLMT, RR

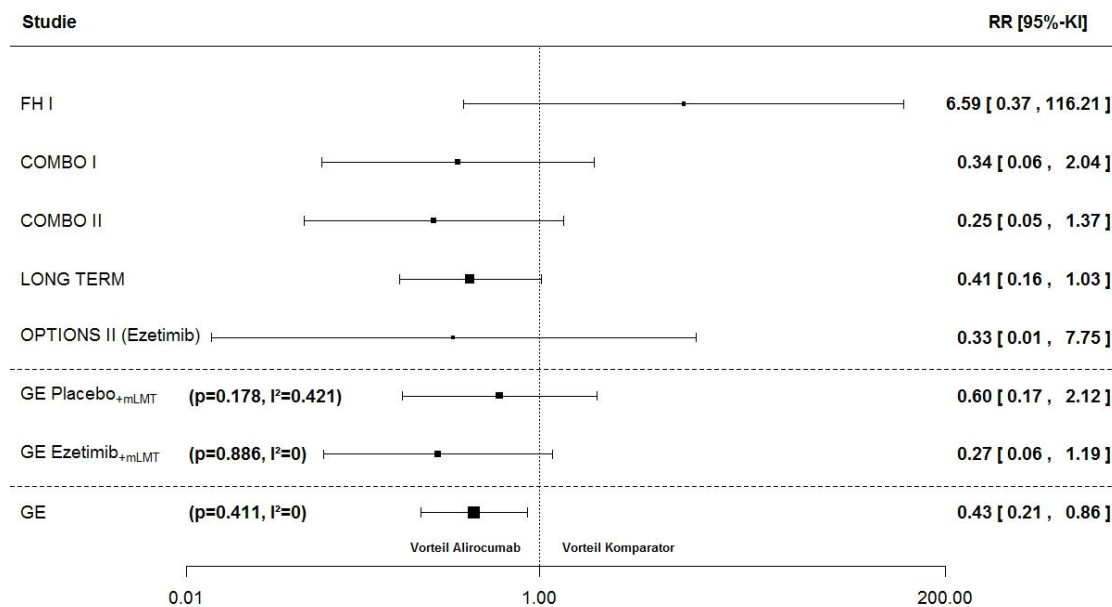


Abbildung 4-25: Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit Todesfolge aus RCT; Alirocumab_{+mLMT} versus mLMT, RR

Abbildung 4-25 zeigt den Forest-Plot mit den RR der einzelnen Studien für den erhobenen Endpunkt „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit Todesfolge“ sowie die berechneten Gesamteffektschätzer mit 95 % KI. Der GE über alle Studien zeigt einen signifikanten Vorteil für Alirocumab_{+mLMT} hinsichtlich der Rate der UE mit Todesfolge. $p_Q (> 0,2)$ und $I^2 (0)$ weisen auf eine unbedeutende Heterogenität hin, so dass die Studien als hinreichend homogen für eine meta-analytische Zusammenfassung betrachtet werden können. Insgesamt müssen die Daten aber aufgrund der geringen Ereignisraten mit Vorsicht interpretiert werden.

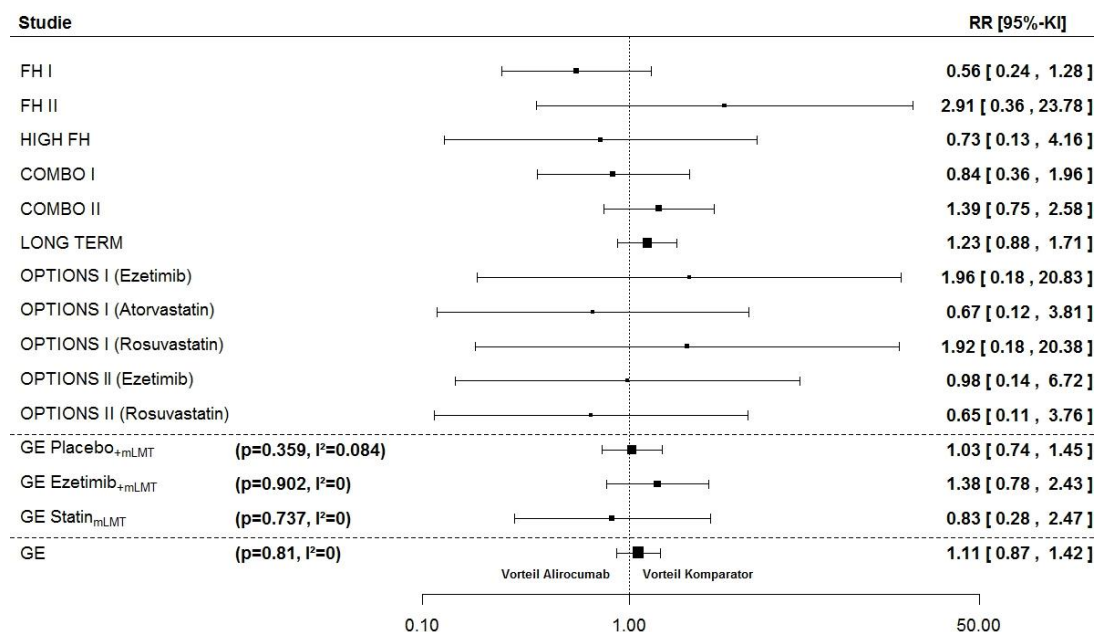


Abbildung 4-26: Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen, aus RCT; Alirocumab_{+mLMT} versus mLMT, RR

Abbildung 4-26 zeigt den Forest-Plot mit den RR der einzelnen Studien für den erhobenen Endpunkt „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen“ sowie die berechneten Gesamteffektschätzer mit 95 % KI. Sowohl die Meta-Analyse über alle Studien als auch die Meta-Analysen der Studien mit gleicher Definition des Komparators (GE Placebo_{+mLMT}, GE Ezetimib_{+mLMT}, GE Statin_{mLMT}) zeigen, dass es keinen Unterschied mit Alirocumab_{+mLMT} versus mLMT hinsichtlich der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führen, gibt. Die Heterogenität ist bei allen Meta-Analysen als unbedeutend einzuschätzen.

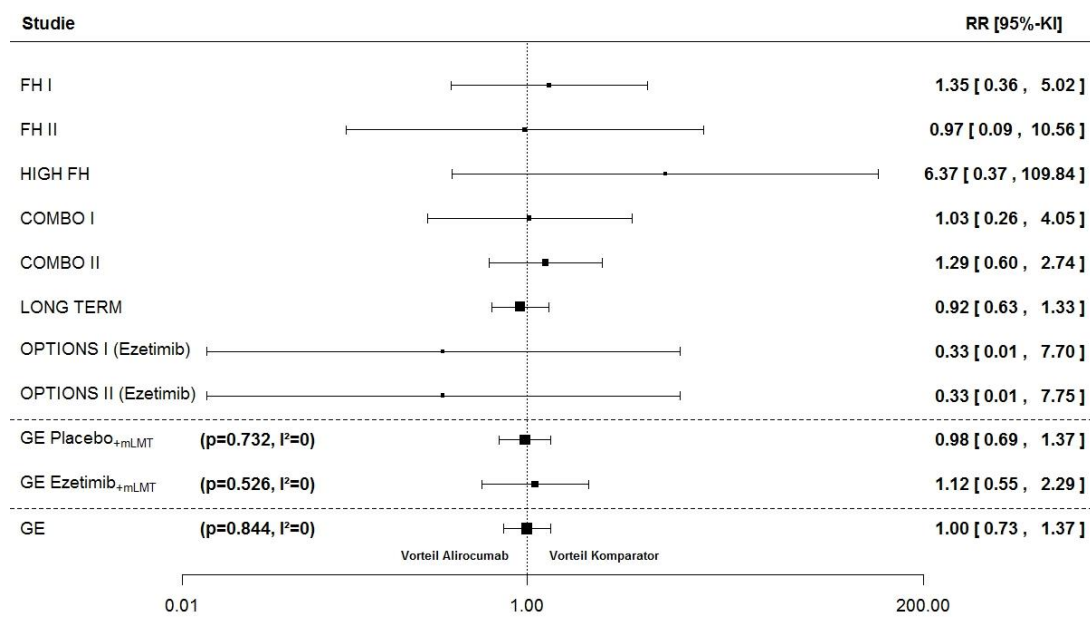


Abbildung 4-27: Meta-Analyse für die Gesamtrate kardiovaskulärer unerwünschter Ereignisse aus RCT; Alirocumab_{+mLMT} versus mLMT, RR

Abbildung 4-27 zeigt den Forest-Plot mit den RR der einzelnen Studien für den erhobenen Endpunkt „Gesamtrate kardiovaskulärer unerwünschter Ereignisse“ sowie die berechneten Gesamteffektschätzer mit 95 % KI. Sowohl die Meta-Analyse über alle Studien als auch die Meta-Analysen der Studien mit gleicher Definition des Komparators (GE Placebo_{+mLMT}, GE Ezetimib_{+mLMT}, GE Statin_{mLMT}) zeigen, dass es keinen Unterschied mit Alirocumab_{+mLMT} versus mLMT hinsichtlich der Gesamtrate kardiovaskulärer unerwünschter Ereignisse gibt. Die Heterogenität ist bei allen Meta-Analysen als unbedeutend einzuschätzen.

Das Ergebnis dieser Meta-Analyse steht scheinbar im Widerspruch zum Endpunkt „Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse“, der in LONG TERM einen signifikanten Vorteil von Alirocumab_{+mLMT} versus Placebo_{+mLMT} gezeigt hat. An dieser Stelle ist jedoch die abweichende Operationalisierung des Endpunkts im Rahmen der Sicherheitsauswertung zu beachten. Die Gesamtrate kardiovaskulärer UE umfasst hier neben den MACE (siehe Operationalisierung in Tabelle 4-18) auch koronare Revaskularisation infolge einer Ischämie (siehe Operationalisierung in Tabelle 4-39). Patienten, die sich aufgrund eines Myokardinfarkts oder einer Angina pectoris einer Revaskularisations-Operation unterziehen müssen, tauchen dadurch bei der Gesamtrate kardiovaskulärer UE doppelt auf. Zudem wird Krankenhausaufenthalt infolge einer Herzinsuffizienz als zusätzliches kardiovaskuläres UE gezählt. Die Ergebnisse der beiden Auswertungen sind also nicht direkt vergleichbar.

Die oben diskutierten Ergebnisse der Meta-Analysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ sind in Tabelle 4-56 zusammengefasst.

Tabelle 4-56: Meta-Analyse der unerwünschten Ereignisse

	RR^a [95 % KI] p-Wert	<i>P₀</i> <i>I² (%)</i>
Gesamtrate UE		
GE Alirocumab _{+mLMT} vs. mLMT	0,99 [0,96;1,02] 0,503	0,514 0,00
GE Placebo_{+mLMT} Alirocumab _{+mLMT} vs. Placebo _{+mLMT}	0,98 [0,95;1,02] 0,320	0,573 0,00
GE Ezetimib_{+mLMT} Alirocumab _{+mLMT} vs. Ezetimib _{+mLMT}	1,07 [0,97;1,18] 0,174	0,731 0,00
GE Statin_{mLMT} Alirocumab _{+mLMT} vs. Statin _{mLMT}	0,92 [0,78;1,09] 0,350	0,323 11,4
SUE		
GE Alirocumab _{+mLMT} vs. mLMT	0,97 [0,85;1,12] 0,704	0,985 0,00
GE Placebo_{+mLMT} Alirocumab _{+mLMT} vs. Placebo _{+mLMT}	0,97 [0,83;1,13] 0,661	0,993 0,00
GE Ezetimib_{+mLMT} Alirocumab _{+mLMT} vs. Ezetimib _{+mLMT}	1,05 [0,76;1,44] 0,765	0,783 0,00
GE Statin_{mLMT} Alirocumab _{+mLMT} vs. Statin _{mLMT}	0,63 [0,23;1,75] 0,377	0,553 0,00
UE mit Todesfolge		
GE Alirocumab _{+mLMT} vs. mLMT	0,43 [0,21;0,86] 0,017	0,411 0,00
GE Placebo_{+mLMT} Alirocumab _{+mLMT} vs. Placebo _{+mLMT}	Keine meta-analytische Zusammenfassung aufgrund von nachgewiesener Heterogenität	0,178 42,1
GE Ezetimib_{+mLMT} Alirocumab _{+mLMT} vs. Ezetimib _{+mLMT}	0,27 [0,06;1,19] 0,083	0,886 0,00

	RR^a [95 % KI] p-Wert	<i>p</i>₀ <i>I</i>² (%)
UE, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen		
GE Alirocumab _{+mLMT} vs. mLMT	1,12 [0,87;1,43] 0,399	0,810 0,00
GE Placebo_{+mLMT} Alirocumab _{+mLMT} vs. Placebo _{+mLMT}	1,04 [0,74;1,45] 0,841	0,359 8,40
GE Ezetimib_{+mLMT} Alirocumab _{+mLMT} vs. Ezetimib _{+mLMT}	1,38 [0,78;2,43] 0,269	0,902 0,00
GE Statin_{mLMT} Alirocumab _{+mLMT} vs. Statin _{mLMT}	0,83 [0,28;2,48] 0,738	0,737 0,00
kardiovaskuläre UE		
GE Alirocumab _{+mLMT} vs. mLMT	1,00 [0,73;1,37] 0,996	0,844 0,00
GE Placebo_{+mLMT} Alirocumab _{+mLMT} vs. Placebo _{+mLMT}	0,98 [0,69;1,38] 0,887	0,732 0,00
GE Ezetimib_{+mLMT} Alirocumab _{+mLMT} vs. Ezetimib _{+mLMT}	1,12 [0,55;2,29] 0,758	0,526 0,00
RR: Risk Ratio ; KI: Konfidenzintervall; GE: Gesamteffektschätzer; mLMT: maximal tolerierte lipidmodifizierende Therapie		
^a Lagen Doppel-Null-Studien vor (kein Ereignis in beiden Behandlungsgruppen), wurden diese nicht mit in die Meta-Analyse eingeschlossen.		

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

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

Subgruppenanalysen zum Endpunkt „LDL-C-Senkung“

In den klinischen Studien zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab wurden verschiedene Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt „Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 24 Wochen“ (LDL-C-Senkung) a priori definiert (vgl. Tabelle 4-3).

Zusätzlich wurden Subgruppenanalysen nach Region für die Studien FH II, OPTIONS I und OPTIONS II posthoc durchgeführt.

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

Für alle weiteren Endpunkte wurden keine Subgruppenanalysen im Studienprotokoll oder SAP a priori festgelegt. Für die frühe Nutzenbewertung wurden folgende Subgruppenanalysen für die Endpunkte Lebensqualität und Sicherheit post hoc durchgeführt: Geschlecht, Alter, Vorausgegangener MI oder Schlaganfall (IVRS) (ja/nein), Basiswert LDL-C und Region [46]. Die Faktoren Vorausgegangener MI oder Schlaganfall sowie Basis-LDL-C-Wert wurden als Parameter für die Krankheitsschwere untersucht. Die Ergebnisse der post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen sind für den Nachweis des Zusatznutzens von Alirocumab nicht relevant, da sich in den Subgruppenanalysen kein Beleg für eine klinisch relevante Effektmodifikation ergab. Somit erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der Gesamtpopulation.

Darstellung der Interaktions-p-Werte

Tabelle 4-57: Subgruppenanalysen für den Endpunkt LDL-C-Senkung (I)

Studie	Geschlecht	Alter ^a	Vorausgegangener MI oder Schlaganfall (IVRS) (ja/nein)	Basiswert LDL-C ^b	nicht-Statin LMT (ja/nein)	Hochdosierte Statin-Behandlung (ja/nein)	Region ^c	heFH (Ja/nein)
FH I	0,0510	0,1537	0,4702	0,4798	0,2290	0,3876	0,4292	
FH II	0,5301	0,9964	0,8854	0,4713	0,3623	0,5958	0,8082	
HIGH FH	0,0591		0,3822	0,8312	0,0257	0,9495	0,1194	
COMBO I	0,9126	0,2044	0,0183	0,5750	0,0122	0,8039		
COMBO II	0,3583	0,2732	0,6769	0,6574		0,3462	0,5027	
LONG TERM	0,0014	0,1313	0,2835	<0,0001	0,3210	0,7543	0,0005	0,6038
OPTIONS I	0,0036	0,7366	0,0736	0,1428	0,7618		0,6705	
OPTIONS II	0,2971	0,8535	0,1679	0,3304	0,2747		0,4658	

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

^a Studienabhängig wurden die Grenzen < 65 Jahre / ≥ 65 Jahre (FH I und II, OPTIONS I und II) bzw. < 65 Jahre / ≥ 65 bis < 75 Jahre / ≥ 75 Jahre (COMBO I, COMBO II, LONG TERM) verwendet

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

^c Region (IVRS): Nordamerika, Westeuropa, Osteuropa, Rest der Welt (FH I, COMBO II, LONG TERM); Nordamerika, Europa, Rest der Welt (HIGH FH); Westeuropa, Osteuropa (FH II); Nordamerika, Westeuropa, Rest der Welt (OPTIONS I & II; hier wurden die Regime für die Auswertung nach Region aufgrund der geringen Patientenzahlen pro Gruppe gepoolt); in der Studie COMBO I war keine Subgruppenauswertung nach Region möglich, da die Studie ausschließlich in den USA durchgeführt wurde.

Tabelle 4-58: Subgruppenanalysen für den Endpunkt LDL-C-Senkung (II)

Studie	BMI (Grenze 30)	Moderate Niereninsuffizienz (ja/nein)	Diabetes (ja/nein)	Basiswert HDL-C (< 40 / ≥ 40 mg/dl)	Basiswert TRG (< 150 / ≥ 150 mg/dl)	Basiswert Lp(a) (< 30 / ≥ 30 < 50 / ≥ 50 mg/dl)	Basiswert PCSK9 total Median (< / ≥)	Basiswert PCSK9 frei Median (< / ≥)
FH I	0,3598		0,5508	0,6052	0,4320	0,4487	0,2631	0,1592
FH II	0,8577	0,1413	0,8111	0,5693	0,5504	0,4462		
HIGH FH	0,1150			0,2690	0,9685	0,9945		
COMBO I	0,2437	0,2207	0,0841	0,9269	0,5073	0,8121		
COMBO II	0,1355	0,7875	0,8461	0,0762	0,2200	0,8708	0,3274	0,6219
LONG TERM	0,3396	0,0210	0,0957	0,0989	0,3431	0,7622	<0,0001	0,0076
OPTIONS I	0,3604	0,5353	0,1921	0,2515	0,3552	0,1410		
OPTIONS II	0,2091	0,1965	0,1858	0,2761	0,0794	0,8236		

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

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

Tabelle 4-59: Subgruppenanalyse nach Geschlecht – Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24)

Studie	Behandlung	Männer			Frauen		
		n	BL/W24 MW (mg/dl) (SD) LSM % (SE)	LSMD (SE) ^a [95 % KI] ^a p-Wert	n	BL/W24 MW (mg/dl) (SD) LSM % (SE)	LSMD (SE) ^a [95 % KI] ^a p-Wert ^a
Hinweis auf Effektmodifikation (0,05 < p-Wert (Interaktion) ≤ 0,2)							
FH I	Placebo (N=163)	94	143,9 (45,3) / 155,1 (58,2) 9,9 (2,9)	-62,6 (3,6) [-69,7; -55,6]	69	145,0 (49,2) / 157,7 (62,3) 8,1 (3,4)	-51,9 (4,1) [-60,0; -43,7]
	Alirocumab 75/150 (N=322)	179	141,9 (50,8) / 65,1 (41,1) -52,8 (2,1)	<0,0001 ^b	143	148,2 (51,6) / 77,9 (41,5) -43,8 (2,4)	<0,0001 ^b
HIGH FH	Placebo (N=35)	22	191,4 (35,9) / 185,3 (53,0) -2,1 (6,2)	-50,1 (8,1) [-66,2; -34,1]	13	217,2 (51,3) / 180,2 (70,0) -13,9 (8,0)	-25,8 (9,5) [-44,6; -6,9]
	Alirocumab 150 (N=71)	34	207,3 (63,2) / 102,7 (77,9) -52,2 (5,1)	<0,0001 ^b	37	186,1 (51,3) / 101,8 (49,0) -39,7 (4,8)	0,0092 ^b
Beleg für Effektmodifikation (p-Wert (Interaktion) ≤ 0,05)							
LONG TERM	Placebo (N=780)	471	116,5 (34,8) / 111,4 (34,9) -0,7 (1,3)	-64,7 (1,6) [-67,8; -61,6]	309	130,3 (49,1) / 126,2 (44,5) 3,2 (1,6)	-56,6 (2,0) [-60,5; -52,6]
	Alirocumab 150 (1530)	967	117,8 (37,7) / 40,5 (31,0) -65,5 (0,9)	<0,0001 ^b	563	131,3 (49,0) / 60,5 (44,5) -53,4 (1,2)	<0,0001 ^b
OPTIONS I	Ezetimib 10 (N=46)	35	98,5 (28,9) / 75,4 (39,0) -26,7 (4,6)	-38,3 (6,8) [-51,6; -24,9] < 0,0001	11	101,3 (32,5) / 86,5 (44,4) -8,6 (8,4)	-21,9 (11,2) [-44,0; 0,3] 0,0526
	Atorvastatin 80 (N=47)	33	108,5 (39,8) / 105,9 (40,0) -1,4 (4,8)	-63,6 (6,9) [-77,2; -50,0] < 0,0001	14	108,9 (32,7) / 88,7 (19,1) -12,6 (7,3)	-17,8 (10,3) [-38,1; 2,4] 0,0843
	Rosuvastatin 40 (N=45)	32	109,0 (34,9) / 80,1 (33,8) -25,3 (4,7)	-39,7 (6,9) [-53,2; -26,1] < 0,0001	13	111,7 (49,4) / 94,3 (44,4) -12,0 (7,4)	-18,5 (10,4) [-39,0; 2,0] 0,0773
	Alirocumab 75/150 (N=46)	31	113,1 (26,8) / 39,8 (25,1) -64,9 (4,9)	-	15	125,9 (53,2) / 81,0 (61,7) -30,5 (7,3)	-

ITT: Intention to treat; n: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LSM: Least Squares Mittelwert; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; BL: Basiswert; W24:

Wert zu Woche 24

^a LSM, LSMD, SE und p-Werte basieren auf dem a priori definierten MMRM (Mixed Model for Repeated Measures)-Modell erweitert um folgende Interaktionsterme: Behandlung*Subgruppenfaktor, Zeitpunkt*Subgruppenfaktor, Behandlung*Zeitpunkt*Subgruppenfaktor sowie um den Subgruppenfaktorterm

^b Die p-Werte wurden post hoc mittels t-Test nachberechnet.

Der Interaktionstest zeigte in den Studien FH I und HIGH FH einen Hinweis sowie in den Studien LONG TERM und OPTIONS I einen Beleg für eine Heterogenität des Behandlungseffekts zwischen Männern und Frauen (vgl. Tabelle 4-59). Generell wurde bei Frauen eine etwas geringere LDL-C-Senkung als bei Männern beobachtet. Jedoch konnte bei beiden Geschlechtern ein klinisch bedeutsamer LDL-C-senkender Effekt von Alirocumab_{+mLMT} nachgewiesen werden. In den Studien HIGH FH sowie LONG TERM tragen inkonsistente Placeboeffekte bei Männern und Frauen zur beobachteten Interaktion bei. Auf Basis dieser Ergebnisse kann kein Anhaltspunkt für eine Effektmodifikation abgeleitet werden.

In der Studie OPTIONS I dagegen ist die LDL-C-senkende Wirkung von Alirocumab_{+mLMT} bezogen auf die Vergleichstherapieregime bei Frauen nicht signifikant. Dieser Umstand, der nur in der OPTIONS I nachzuweisen ist, liegt vermutlich an der geringen Patientenzahl in den Subgruppen (≤ 15 Patienten).

Tabelle 4-60: Subgruppenanalyse nach Alter – Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24)

Studie	Behandlung	Placebo		Alirocumab 75/150		LSMD (SE) ^a [95 % KI] ^a p-Wert ^a
		n	BL/W24 MW (mg/dl) (SD) LSM % (SE)	n	BL/W24 MW (mg/dl) (SD) LSM % (SE)	
Hinweis auf Effektmodifikation (0,05 < p-Wert (Interaktion) ≤ 0,2)						
FH I	< 65 Jahre	139	144,5 (44,6) / 157,1 (57,6) 10,8 (2,4)	265	147,0 (50,5) / 71,2 (40,8) -48,7 (1,8)	-59,5 (3,0) [-65,3; -53,7] <0,0001
	≥ 65 Jahre	24	139,8 (56,2) ^b / 149,4 (75,5) ^b -0,6 (5,8)	57	135,9 (55,4) ^b / 70,6 (47,8) ^b -49,4 (3,8)	-48,7 (6,9) [-62,3; -35,2] <0,0001
LONG TERM	< 65 Jahre	498	126,6 (43,4) / 120,7 (40,8) -0,1 (1,3)	963	128,3 (46,1) / 51,2 (40,8) -60,4 (0,9)	-60,3 (1,6) [-63,4; -57,2] <0,0001
	≥ 65 bis <75 Jahre	221	116,6 (36,9) / 114,8 (36,9) 3,0 (1,9)	442	114,3 (33,6) / 41,3 (31,5) -62,9 (1,4)	-65,9 (2,3) [-70,5; -61,2] <0,0001
	≥ 75 Jahre	61	103,1 (32,7) / 99,6 (34,3) 0,5 (3,6)	125	109,8 (34,7) / 44,5 (30,0) -59,5 (2,6)	-60,0 (4,4) [-68,7; -51,3] <0,0001
n: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); LSM: Least Squares Mittelwert nach Woche 24; SE: Standardfehler (Standard Error); KI: Konfidenzintervall; BL: Basiswert; W24: Wert zu Woche 24						
^a LSM und LSMD, SE basieren auf dem a priori definierten MMRM (Mixed Model for Repeated Measures)-Modell erweitert um folgende Interaktionsterme: Behandlung*Subgruppenfaktor, Zeitpunkt*Subgruppenfaktor, Behandlung*Zeitpunkt*Subgruppenfaktor sowie um den Subgruppenfaktorterm. Die p-Werte wurden post hoc mittels t-Test nachberechnet.						
^b Die Subgruppenanalyse nach Alter wurde für die Subgruppen < 65 und ≥ 65 Jahre durchgeführt. Die BL- und W24-Werte der Patienten ≥ 65 Jahre schließen allerdings die Patienten > 75 Jahre nicht ein (Placebo: 3 Patienten mit BL 172,3 (84,7) mg/dl und W24 160,0 (59,6) mg/dl; Alirocumab: 5 Patienten mit BL 119,2 (22,2) mg/dl und W24 49,0 (15,0) mg/dl).						

In den Studien FH I und LONG TERM zeigte der Interaktionstest einen Hinweis auf Heterogenität des Behandlungseffekts bei unterschiedlichen Altersgruppen (vgl. Tabelle 4-60). Der positive Effekt auf die LDL-C-Senkung von Alirocumab_{+mLMT} im Vergleich zu Placebo_{+mLMT} kann jedoch in allen Gruppen signifikant nachgewiesen werden, so dass sich auf Basis dieser Analysen kein Anhaltspunkt für eine Effektmodifikation ergibt und es sich um zufällige Ergebnisse handeln muss, die aufgrund des multiplen Testens entstanden sind. Diese Einschätzung wird dadurch unterstützt, dass in den anderen dargestellten Studien mit vergleichbaren Studienpopulationen kein Hinweis oder Beleg auf Heterogenität nachgewiesen wurde.

In den Studien OPTIONS I und OPTIONS II zeigte der Interaktionstest einen Hinweis auf Heterogenität des Behandlungseffekts bei Patienten mit vorausgegangenem Myokardinfarkt oder Schlaganfall (ja/nein) (vgl. Tabelle 4-61). Es handelt sich dabei vermutlich um zufällige Ergebnisse, die aufgrund des multiplen Testens und der geringen Gruppengröße entstanden sind. Dies wird dadurch unterstützt, dass bei Patienten mit Rosuvastatin_{mLMT} einmal in der Gruppe mit Ereignis (OPTIONS I) und einmal in der Gruppe ohne Ereignis (OPTIONS II) kein signifikanter Behandlungsunterschied nachzuweisen ist; eine Tendenz ist somit nicht abzuleiten.

In der COMBO I zeigte der Interaktionstest einen Beleg auf Heterogenität des Behandlungseffekts bei Patienten mit vorausgegangenem Myokardinfarkt oder Schlaganfall (ja/nein). Der positive Effekt auf die LDL-C-Senkung von Alirocumab_{+mLMT} im Vergleich zu Placebo_{+mLMT} kann jedoch in beiden Gruppen signifikant nachgewiesen werden, so dass sich auf Basis dieser Analysen kein Anhaltspunkt für eine klinisch relevante Effektmodifikation ableiten lässt und es sich vermutlich um ein zufälliges Ergebnis handelt, das aufgrund des multiplen Testens entstanden ist. Dafür spricht auch der Vergleich mit den übrigen ODYSSEY-Studien, in denen keine Effektmodifikation durch einen vorausgegangen Myokardinfarkt oder Schlaganfall beobachtet wurde.

Tabelle 4-61: Subgruppenanalyse nach vorausgegangenem Myokardinfarkt oder Schlaganfall (IVRS) – Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24)

Studie	Behandlung (ITT)	n	MI oder Schlaganfall (Ja)		MI oder Schlaganfall (Nein)		
			BL/W24 MW (mg/dl) (SD) LSM % (SE)	LSMD (SE) ^a [95 % KI] ^a p-Wert ^a	n	BL/W24 MW (mg/dl) (SD) LSM % (SE)	LSMD (SE) ^a [95 % KI] ^a p-Wert ^a
Hinweis auf Effektmodifikation (0,05 < p-Wert (Interaktion) ≤ 0,2)							
OPTIONS I	Ezetimib 10 (N=46)	17	98,3 (33,8) / 88,1 (57,9) -13,8 (6,8)	-31,5 (9,6) [-50,5; -12,6] 0,0012	29	99,7 (27,2) / 71,5 (21,9) -28,4 (5,3)	-30,8 (7,7) [-46,1; -15,6] < 0,0001
	Atorvastatin 80 (N=47)	18	110,4 (39,7) / 103,4 (42,2) -6,0 (6,9)	-39,3 (9,7) [-58,3; -20,2] < 0,0001	29	107,5 (36,7) / 99,0 (32,0) -4,2 (5,3)	-55,0 (7,6) [-70,0; -40,0] < 0,0001
	Rosuvastatin 40 (N=45)	17	92,3 (24,0) / 60,8 (19,3) -29,7 (6,9)	-15,6 (9,7) [-34,8; 3,6] 0,1103	28	120,4 (42,8) / 97,7 (38,6) -16,6 (5,3)	-42,6 (7,6) [-57,6; -27,6] < 0,0001
	Alirocumab 75/150 (N=46)	18	116,1 (41,8) / 60,2 (61,0) -45,3 (6,7)	-	28	118,0 (35,1) / 48,1 (29,2) -59,2 (5,5)	-
OPTIONS II	Ezetimib 10 (N=50)	17	100,8 (37,0) / 70,6 (44,8) -25,9 (12,5)	-29,6 (17,1) [-63,4; 4,3] 0,0865	33	128,9 (51,4) / 100,7 (47,8) -3,4 (8,9)	-22,3 (12,5) [-47,0; 2,4] 0,0765
	Rosuvastatin 40 (N=52)	17	104,5 (41,2) / 96,6 (38,0) -9,7 (12,7)	-45,8 (17,3) [-80,0; -11,7] 0,0089	35	118,2 (44,2) / 94,1 (39,5) -18,0 (8,5)	-7,6 (12,3) [-31,9; 16,7] 0,5354
	Alirocumab 75/150 (N=53)	19	115,3 (35,4) / 52,4 (32,1) -55,5 (11,7)	-	34	119,7 (31,1) / 85,9 (56,9) -25,7 (8,9)	-
Beleg für Effektmodifikation (p-Wert (Interaktion) ≤ 0,05)							
COMBO I	Placebo (N=106)	60	103,4 (34,3) / 103,3 (42,3) 0,4 (3,6)	-52,8 (4,4) [-61,4; -44,1]	46	106,1 (29,8) / 95,7 (22,5) -5,7 (4,1)	-36,9 (5,0) [-46,8; -27,0]
	Alirocumab 75/150 (N=205)	118	101,2 (30,9) / 46,4 (29,1) -52,3 (2,5)	<0,0001 ^b	87	99,1 (27,8) / 55,6 (27,2) -42,6 (3,0)	<0,0001 ^b
ITT: Intention to treat; n: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); LSM: Least Squares Mittelwert; SE: Standardfehler (Standard Error); KI: Konfidenzintervall; BL: Basiswert; W24: Wert zu Woche 24; MI: Myokardinfarkt							
^a LSM, LSMD, SE und p-Werte basieren auf dem a priori definierten MMRM (Mixed Model for Repeated Measures)-Modell erweitert um folgende Interaktionsterme: Behandlung*Subgruppenfaktor, Zeitpunkt*Subgruppenfaktor, Behandlung*Zeitpunkt*Subgruppenfaktor sowie um den Subgruppenfaktorterm							
^b Die p-Werte wurden post hoc mittels t-Test nachberechnet.							

Tabelle 4-62: Subgruppenanalyse nach LDL-C-Basiswert – Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24)

Studie	LDL-C <100 mg/dl	LDL-C ≥ 100 to <130 mg/dl	LDL-C ≥ 130 to <160 mg/dl	LDL-C ≥ 160 mg/dl	
Behandlung (ITT)	<i>BL/W24 MW (mg/dl) (SD)</i>	<i>BL/W24 MW (mg/dl) (SD)</i>	<i>BL/W24 MW (mg/dl) (SD)</i>	<i>BL/W24 MW (mg/dl) (SD)</i>	
	n LSM % (SE)	n LSM % (SE)	n LSM % (SE)	n LSM % (SE)	
	LSMD (SE)^a	LSMD (SE)^a	LSMD (SE)^a	LSMD (SE)^a	
	[95 % KI]^a	[95 % KI]^a	[95 % KI]^a	[95 % KI]^a	
	p-Wert ^a	p-Wert ^a	p-Wert ^a	p-Wert ^a	
Hinweis auf Effektmodifikation (0,05 < p-Wert (Interaktion) ≤ 0,2)					
OPTIO NS I	Ezetimib 10 (N=46)	28	11	5	2
		81,7 (10,5) / 66,6 (29,9)	107,5 (8,2) / 76,9 (21,3)	142,2 (6,1) / 106,6 (27,2)	190,5 (0,7) / 253,0 (-)
		-20,2 (5,2)	-28,3 (8,3)	-25,2 (12,3)	30,3 (27,7)
		-20,8 (8,7) [-38,0; 3,6] 0,0181	-38,0 (11,1) [-59,8; -16,1] 0,0008	-40,8 (15,4) [-71,1; -10,4] 0,0089	-64,5 (31,2) [-126; -2,9] 0,0404
Atorvastatin 80 (N=47)	23	15	4	5	
		82,8 (9,7) / 82,5 (11,8)	110,3 (9,7) / 107,7 (25,0)	141,3 (8,6) / 96,5 (32,4)	196,4 (26,1) / 162,4 (55,4)
		3,4 (5,9)	-4,6 (7,5)	-31,9 (13,8)	-18,9 (12,3)
		-44,4 (9,1) [-62,4; -26,4] <,0001	-61,7 (10,4) [-82,3; -41,1] <,0001	-34,0 (16,6) [-66,8 ; -1,2] 0,0420	-15,3 (19,0) [-52,9; 22,2] 0,4206
Rosuvastatin 40 (N=45)	23	12	7	3	
		82,2 (12,0) / 65,6 (30,2)	116,3 (9,9) / 90,1 (25,7)	143,7 (8,6) / 104,0 (14,6)	216,3 (33,0) / 164,7 (25,5)
		-20,9 (5,8)	-22,4 (8,0)	-20,1 (10,9)	-22,6 (16,0)
		-20,1 (9,0) [-37,9; 2,2] 0,0276	-43,8 (10,8) [-65,1; -22,5] <,0001	-45,9 (14,2) [-73,9; -17,9] 0,0015	-11,7 (21,6) [-54,3; 30,9] 0,5888
Alirocumab 75/150 (N=46)	17	15	9	5	
		83,6 (8,8) / 48,8 (39,3)	111,5 (7,1) / 40,2 (26,7)	147,0 (9,1) / 48,2 (26,6)	195,4 (22,5) / 145,7 (79,7)
		-41,0 (6,9)	-66,3 (7,2)	-66,0 (9,2)	-34,2 (14,5)
Beleg für Effektmodifikation (p-Wert (Interaktion) ≤ 0,05)					
LONG TERM	Placebo (780)	241	285	143	111
		83,7 (13,1) / 91,9 (25,5)	113,5 (8,8) / 113,5 (27,8)	143,8 (8,4) / 136,2 (31,7)	198,7 (40,4) / 162,8 (51,4)
		13,6 (1,8)	0,5 (1,7)	-5,2 (2,4)	-18,2 (2,8)
		-75,0 (2,2) [-79,3; -70,6] <,0001 ^b	-62,5 (2,0) [-66,5; -58,4] <,0001 ^b	-54,6 (2,9) [-60,3; -48,8] <,0001 ^b	-41,3 (3,3) [-47,8; -34,8] <,0001 ^b
Alirocumab 150 (1530)	470	562	271	151	
		83,5 (11,4) / 30,6 (21,4)	114,3 (8,9) / 42,8 (30,9)	143,8 (8,9) / 57,8 (34,5)	199,8 (43,5) / 83,5 (53,4)
		-61,3 (1,3)	-62,0 (1,2)	-59,8 (1,7)	-59,5 (1,9)
ITT: Intention to treat; n: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung					

LSM: Least Squares Mittelwert nach Woche 24; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; BL: Basiswert; W24: Wert zu Woche 24; LDL-C: low density lipoprotein-cholesterin
^a LSM, LSMD, SE und p-Werte basieren auf dem a priori definierten MMRM (Mixed Model for Repeated Measures)-Modell erweitert um folgende Interaktionsterme: Behandlung*Subgruppenfaktor, Zeitpunkt*Subgruppenfaktor, Behandlung*Zeitpunkt*Subgruppenfaktor sowie um den Subgruppenfaktorterm
^b Die p-Werte wurden post hoc mittels t-Test nachberechnet.

In der Studie OPTIONS I zeigte der Interaktionstest einen Hinweis auf Heterogenität des Behandlungseffekts in den Subgruppen nach LDL-C-Basiswert (vgl. Tabelle 4-62). Es handelt sich dabei vermutlich um ein zufälliges Ergebnis, das aufgrund des multiplen Testens und der geringen Patientenzahlen in den einzelnen Subgruppen entstanden ist.

In der Studie LONG TERM zeigte der Interaktionstest dagegen einen Beleg für eine Heterogenität des Behandlungseffekts in den Subgruppen nach LDL-C-Basiswert. Bei Patienten mit einem LDL-C-Basiswert ≥ 160 mg/dl ist die Behandlungsdifferenz zwischen Alirocumab_{+mLMT} und Placebo_{+mLMT} etwas geringer als bei den anderen Patientengruppen. Die mittlere prozentuale LDL-C-Änderung im Vergleich zum Basiswert ist jedoch bei Patienten mit Alirocumab_{+mLMT}-Behandlung in allen Subgruppen vergleichbar, wohingegen der Behandlungseffekt bei den mit Placebo_{+mLMT} behandelten Patienten mit steigenden LDL-C-Ausgangswerten stetig zunimmt (-18,2 % nach 24 Wochen im Vergleich zum Basiswert). Eine mögliche Erklärung dafür wäre ein positiver Einfluss der Studienteilnahme auf die Einhaltung der Diät und Regelmäßigkeit der Einnahme der LMT, wobei man annehmen kann, dass dieser Effekt bei den Patienten mit den höchsten LDL-C-Ausgangswerten am stärksten zum Tragen kommt.

Tabelle 4-63: Subgruppenanalyse nach Statin mit versus ohne andere LMT – Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24)

Studie	Behandlung (ITT)	n	Statin mit LMT		n	Statin ohne LMT	
			BL/W24 MW (mg/dl) (SD) LSM % (SE)	LSMD (SE) ^a [95 % KI] ^a p-Wert ^a		BL/W24 MW (mg/dl) (SD) LSM % (SE)	LSMD (SE) ^a [95 % KI] ^a p-Wert ^a
Beleg für Effektmodifikation (p-Wert (Interaktion) ≤ 0,05)							
HIGH FH	Placebo (N=35)	13	196,6 (50,4) / 200,2 (44,5) 3,9 (7,9)	-59,0 (10,6) [-80,1; -37,9]	16	203,5 (39,8) / 172,2 (65,9) -13,2 (6,1)	-29,7 (7,3) [-44,2; -15,3]
	Alirocumab 150 (N=71)	22	199,9 (75,2) / 94,8 (91,3) -55,1 (7,2)		<0,0001	55	
COMBO I	Placebo (N=106)	52	106,5 (37,5) / 105,9 (40,3) 4,1 (3,9)	-55,1 (5,0) [-64,9; -45,2]	54	102,8 (26,6) / 94,2 (28,6) -8,6 (3,9)	-37,9 (4,6) [-46,9; -28,9]
	Alirocumab 75/150 (N=205)	77	98,7 (24,5) / 47,2 (27,7) -51,0 (3,2)		<0,0001	128	
ITT: Intention to treat; n: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); LSM: Least Squares Mittelwert; SE: Standardfehler (Standard Error); KI: Konfidenzintervall; BL: Basiswert; W24: Wert zu Woche 24; LMT: lipidmodifizierende Therapie							
^a LSM, LSMD, SE und p-Werte basieren auf dem a priori definierten MMRM (Mixed Model for Repeated Measures)-Modell erweitert um folgende Interaktionsterme: Behandlung*Subgruppenfaktor, Zeitpunkt*Subgruppenfaktor, Behandlung*Zeitpunkt*Subgruppenfaktor sowie um den Subgruppenfaktorterm. Die p-Werte wurden post hoc mittels t-Test nachberechnet.							

In den Studien HIGH FH und COMBO I zeigte der Interaktionstest einen Beleg für eine Heterogenität des Behandlungseffekts in den Subgruppen nach Statin mit versus ohne andere LMT (vgl. Tabelle 4-63). Der positive Effekt auf die LDL-C-Senkung von Alirocumab_{+mLMT} im Vergleich zu Placebo_{+mLMT} kann jedoch in allen Gruppen signifikant nachgewiesen werden. Bei der Patientengruppe ohne LMT ist die Behandlungsdifferenz zwischen Alirocumab_{+mLMT} und Placebo_{+mLMT} etwas geringer als bei den Patienten mit LMT, was aber vermutlich auf den größeren Effekt von Placebo_{+mLMT} (-13,2 % bzw. -8,6 % nach 24 Wochen im Vergleich zum Basiswert) zurückzuführen ist.

Tabelle 4-64: Subgruppenanalyse nach Region– Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24)

Studie	Behandlung	Placebo		Alirocumab 75/150		LSMD (SE) ^a [95 % KI] ^a p-Wert ^a
		n	BL/W24 MW (mg/dl) (SD) LSM % (SE)	n	BL/W24 MW (mg/dl) (SD) LSM % (SE)	
Hinweis auf Effektmodifikation (0,05 < p-Wert (Interaktion) ≤ 0,2)						
HIGH FH	Nordamerika	12	211,1 (50,2) / 170,2 (55,1) -17,2 (8,4)	21	189,7 (42,1) / 97,6 (57,0) -46,6 (6,4)	-29,4 (10,6) [-50,4; -8,4] 0,0093
	Europa	10	187,7 (41,1) / 157,9 (69,6) -11,2 (9,3)	29	177,7 (48,3) / 89,1 (43,8) -42,0 (5,8)	-30,8 (10,6) [-51,9; -9,7] 0,0062
	Rest der Welt	13	201,8 (38,9) / 216,3 (39,4) 7,1 (8,1)	21	228,4 (71,1) / 125,6 (86,3) -50,0 (6,8)	-57,0 (10,4) [-77,7; -36,4] <0,0001
Beleg für Effektmodifikation (p-Wert (Interaktion) ≤ 0,05)						
LONG TERM	Nordamerika	191	119,2 (40,6) / 116,8 (38,3) 5,7 (2,1)	368	117,2 (37,7) / 46,4 (38,5) -60,4 (1,5)	-66,1 (2,6) [-71,1; -61,1] <0,0001
	Westeuropa	374	117,0 (39,5) / 114,3 (39,3) -0,2 (1,5)	734	118,6 (42,2) / 43,5 (36,4) -64,7 (1,1)	-64,5 (1,8) [-68,0; -61,0] <0,0001
	Osteuropa	121	132,3 (45,1) / 117,3 (38,4) -2,4 (2,6)	239	132,0 (42,7) / 54,7 (34,9) -53,9 (1,9)	-51,5 (3,2) [-57,8; -45,2] <0,0001
	Rest der Welt	94	134,0 (41,3) / 130,2 (42,9) -1,0 (3,0)	189	138,4 (48,2) / 58,4 (41,6) -57,0 (2,1)	-56,1 (3,6) [-63,1; -49,0] <0,0001
n: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); LSM: Least Squares Mittelwert nach Woche 24; SE: Standardfehler (Standard Error); KI: Konfidenzintervall; BL: Basiswert; W24: Wert zu Woche 24						
^a LSM, LSMD, SE und p-Werte basieren auf dem a priori definierten MMRM (Mixed Model for Repeated Measures)-Modell erweitert um folgende Interaktionsterme: Behandlung*Subgruppenfaktor, Zeitpunkt*Subgruppenfaktor, Behandlung*Zeitpunkt*Subgruppenfaktor sowie um den Subgruppenfaktorterm. Die p-Werte wurden post hoc mittels t-Test nachberechnet.						

In der Studie HIGH FH zeigte der Interaktionstest einen Hinweis auf Heterogenität des Behandlungseffekts in den Subgruppen nach Region (vgl. Tabelle 4-64). Es handelt sich dabei vermutlich um ein zufälliges Ergebnis, das aufgrund des multiplen Testens und der geringen Gruppengröße entstanden ist. Auch zeigt sich wiederum ein sehr inkonsistenter Effekt bei den Patienten mit Placebo_{+mLMT}.

In der Studie LONG TERM zeigte der Interaktionstest einen Beleg für eine Heterogenität des Behandlungseffekts in den Subgruppen nach Region. Der positive Effekt auf die LDL-C-Senkung von Alirocumab_{+mLMT} im Vergleich zu Placebo_{+mLMT} kann jedoch in allen Regionen signifikant nachgewiesen werden, so dass sich auf Basis dieser Analyse kein Anhaltspunkt für eine Effektmodifikation ergibt und es sich um ein zufälliges Ergebnis handeln muss, das aufgrund des multiplen Testens entstanden ist. Diese Einschätzung wird dadurch unterstützt, dass in den anderen dargestellten, multinationalen Studien mit vergleichbaren Studienpopulationen kein Hinweis oder Beleg für eine Heterogenität nachgewiesen wurde.

Tabelle 4-65: Subgruppenanalyse nach BMI – Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24)

Studie	Behandlung (ITT)	n	BMI (kg/m ²) < 30		BMI (kg/m ²) ≥ 30	
			BL/W24 MW (mg/dl) (SD) LSM % (SE)	LSMD (SE) ^a [95 % KI] ^a p-Wert ^a	n	BL/W24 MW (mg/dl) (SD) LSM % (SE)
Hinweis auf Effektmodifikation (0,05 < p-Wert (Interaktion) ≤ 0,2)						
HIGH FH	Placebo (N=35)	23	192,3 (38,0) / 177,3 (61,6) -9,7 (6,0)	-32,6 (7,4) [-47,3; -17,9] <0,0001	12	217,5 (49,9) / 196,8 (54,1) 1,2 (8,7)
	Alirocumab 150 (N=71)	47	198,4 (62,7) / 107,5 (70,4) -42,4 (4,3)		24	192,1 (48,0) / 91,6 (46,0) -52,5 (6,1)
COMBO II	Ezetimib 10 (N=240)	128	105,7 (36,4) / 80,4 (35,5) -19,2 (2,6)	-32,9 (3,1) [-39,1; -26,8] <0,0001	112	103,1 (31,5) / 79,7 (33,6) -22,5 (2,8)
	Alirocumab 75/150 (N=467)	269	107,8 (38,1) / 49,9 (34,0) -52,1 (1,8)		198	109,1 (34,3) / 54,4 (32,8) -48,5 (2,1)
ITT: Intention to treat; n: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); LSM: Least Squares Mittelwert; SE: Standardfehler (Standard Error); KI: Konfidenzintervall; BL: Basiswert; W24: Wert zu Woche 24; BMI: Body Mass Index						
^a LSM, LSMD, SE und p-Werte basieren auf dem a priori definierten MMRM (Mixed Model for Repeated Measures)-Modell erweitert um folgende Interaktionsterme: Behandlung*Subgruppenfaktor, Zeitpunkt*Subgruppenfaktor, Behandlung*Zeitpunkt*Subgruppenfaktor sowie um den Subgruppenfaktorterm. Die p-Werte wurden post hoc mittels t-Test nachberechnet.						

In den Studien HIGH FH und COMBO II zeigte der Interaktionstest einen Hinweis auf Heterogenität des Behandlungseffekts zwischen den Subgruppen nach BMI-Basiswert (vgl. Tabelle 4-65). Der positive Effekt auf die LDL-C-Senkung von Alirocumab_{+mLMT} im Vergleich zu Placebo_{+mLMT} (HIGH FH) bzw. Ezetimib_{+mLMT} (COMBO II) kann in allen Gruppen signifikant nachgewiesen werden. Allerdings ist in der Studie HIGH FH bei der Patientengruppe mit einem BMI < 30 kg/m² der Behandlungseffekt von Alirocumab_{+mLMT} etwas geringer als bei der Patientengruppe mit einem BMI > 30 kg/m², während die

Behandlung mit Placebo_{+mLMT} bei den Patienten mit einem BMI < 30 kg/m² einen größeren Effekt zu haben scheint. Auf Basis dieser Analyse ergibt sich jedoch kein Anhaltspunkt für eine Effektmodifikation auch im Hinblick auf die übrigen Studien, in denen keine Effektmodifikation durch den BMI der Patienten nachgewiesen werden konnte.

Tabelle 4-66: Subgruppenanalyse nach moderater Niereninsuffizienz – Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24)

Studie	Behandlung (ITT)	Moderate Niereninsuffizienz (Ja)			Moderate Niereninsuffizienz (Nein)		
		n	BL/W24 MW (mg/dl) (SD) LSM % (SE)	LSMD (SE) ^a [95 % KI] ^a p-Wert ^a	n	BL/W24 MW (mg/dl) (SD) LSM % (SE)	LSMD (SE) ^a [95 % KI] ^a p-Wert ^a
Hinweis auf Effektmodifikation (0,05 < p-Wert (Interaktion) ≤ 0,2)							
FH II	Placebo (N=81)	1	192,0 (-) / 144,0 (-) -19,2 (25,1)	-1,5 (34,0) [-68,5; 65,4] 0,9644	80	133,3 (41,1) / 135,6 (45,2) 3,0 (2,8)	-51,9 (3,4) [-58,6; -45,3] <0,0001
	Alirocumab 75/150 (N=166)	2	172,0 (73,5) / 163,0 (-) -20,7 (23,1)		164	134,1 (40,9) / 65,8 (41,2) -48,9 (1,9)	
OPTIONS II	Ezetimib 10 (N=50)	2	94,5 (6,4) / 66,0 (14,1) -34,2 (35,9)	-	48	120,4 (49,3) / 92,2 (49,2) -10,0 (7,4)	-26,3 (10,3) [-46,6; -6,0] 0,0116
	Rosuvastatin 40 (N=52)	2	80,0 (5,7) / - -	-	50	115,1 (43,7) / 94,8 (38,6) -16,2 (7,2)	-20,1 (10,2) [-40,2; 0,0] 0,0501
	Alirocumab 75/150 (N=53)	0	- -	-	53	118,1 (32,5) / 73,2 (51,3) -36,3 (7,1)	-
Beleg für Effektmodifikation (p-Wert (Interaktion) ≤ 0,05)							
LONG TERM	Placebo (N=780)	73	107,1 (39,5) / 105,9 (36,2) 8,7 (3,4)	-70,7 (4,0) [-78,5; -62,8] <0,0001 ^b	707	123,5 (41,5) / 118,4 (39,8) 0,0 (1,1)	-60,9 (1,3) [-63,5; -58,3] <0,0001 ^b
	Alirocumab 150 (N=1530)	174	109,2 (31,2) / 40,5 (29,7) -62,0 (2,2)		1356	124,5 (43,7) / 48,7 (38,5) -60,9 (0,8)	
ITT: Intention to treat; n: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); LSM: Least Squares Mittelwert; SE: Standardfehler (Standard Error); KI: Konfidenzintervall; BL: Basiswert; W24: Wert zu Woche 24							
^a LSM, LSMD, SE und p-Werte basieren auf dem a priori definierten MMRM (Mixed Model for Repeated Measures)-Modell erweitert um folgende Interaktionsterme: Behandlung*Subgruppenfaktor, Zeitpunkt*Subgruppenfaktor, Behandlung*Zeitpunkt*Subgruppenfaktor sowie um den Subgruppenfaktorterm							
^b Die p-Werte wurden post hoc mittels t-Test nachberechnet.							

In den Studien FH II und OPTIONS II zeigte der Interaktionstest einen Hinweis auf Heterogenität des Behandlungseffekts bei Patienten mit moderater Niereninsuffizienz (ja/nein) (vgl. Tabelle 4-66). Auf Basis dieser Analyse lässt sich jedoch kein Anhaltspunkt auf eine Effektmodifikation ableiten, da nur sehr wenige bis keine Patienten eine moderate Niereninsuffizienz aufwiesen und daher die entsprechenden Gruppengrößen so klein waren, dass die Behandlungsdifferenzen nicht ausgewertet oder interpretiert werden können.

In der Studie LONG TERM zeigte der Interaktionstest einen Beleg für eine Heterogenität des Behandlungseffekts bei Patienten mit moderater Niereninsuffizienz (ja/nein). Der positive Effekt auf die LDL-C-Senkung von Alirocumab_{+mLMT} im Vergleich zu Placebo_{+mLMT} kann jedoch in beiden Gruppen signifikant nachgewiesen werden, während der Effekt der Behandlung mit Placebo_{+mLMT} inkonsistent ist, so dass sich auf Basis dieser Analyse kein Anhaltspunkt für eine Effektmodifikation ergibt.

In den Studien COMBO I, LONG TERM, OPTIONS I und OPTIONS II zeigte der Interaktionstest einen Hinweis auf Heterogenität des Behandlungseffekts zwischen Patienten mit Diabetes und Patienten ohne Diabetes (vgl. Tabelle 4-67). Bei der COMBO I und LONG TERM konnte der positive Effekt auf die LDL-C-Senkung von Alirocumab_{+mLMT} im Vergleich zu Placebo_{+mLMT} in allen Gruppen signifikant nachgewiesen werden. Bei den Studien OPTIONS I und OPTIONS II handelt es sich vermutlich um ein zufälliges Ergebnis aufgrund der geringen Gruppengrößen. Zusammenfassend wird auf Basis dieser Analysen kein Anhaltspunkt für eine Effektmodifikation abgeleitet.

Tabelle 4-67: Subgruppenanalyse nach Diabetes – Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24)

Studie	Behandlung	Diabetes (Ja)			Diabetes (Nein)		
		n	BL/W24 MW (mg/dl) (SD)	LSMD (SE) ^a [95 % KI] ^a p-Wert ^a	n	BL/W24 MW (mg/dl) (SD)	LSMD (SE) ^a [95 % KI] ^a p-Wert ^a
Hinweis auf Effektmodifikation (0,05 < p-Wert (Interaktion) ≤ 0,2)							
COMBO I	Placebo (N=106)	41	104,8 (33,5) / 96,4 (25,5) -2,6 (4,3)	-39,6 (5,1) [-49,7; -29,5]	65	104,5 (31,8) / 102,3 (40,3) -2,0 (3,4)	-51,3 (4,3) [-59,8; -42,7]
	Alirocumab 75/150 (N=205)	94	103,3 (30,2) / 56,3 (27,9) -42,2 (2,8)	<0,0001 ^b	111	97,7 (29,2) / 45,3 (28,3) -53,2 (2,6)	<0,0001 ^b
LONG TERM	Placebo (N=780)	273	117,1 (36,7) / 110,9 (36,5) -1,0 (1,8)	-59,0 (2,1) [-63,2; -54,8]	507	124,6 (43,8) / 120,7 (40,8) 1,8 (1,3)	-63,4 (1,6) [-66,5; -60,3]
	Alirocumab 150 (N=1530)	545	116,7 (36,2) / 46,9 (35,7) -60,0 (1,3)	<0,0001 ^b	985	126,1 (45,6) / 48,3 (38,9) -61,6 (0,9)	<0,0001 ^b

OPTIONS I	Ezetimib 10 (N=46)	15	95,6 (32,1) / 63,0 (27,7) -32,0 (7,5)	-16,7 (9,6) [-35,6; 2,2] 0,0822	31	100,6 (27,9) / 84,9 (43,3) -18,3 (5,1)	-41,4 (8,2) [-57,5; -25,2] <0,0001
	Atorvastatin 80 (N=47)	26	107,6 (27,1) / 96,5 (25,8) -6,9 (5,7)	-41,9 (8,2) [-58,0; -25,8] <0,0001	21	109,9 (48,0) / 105,4 (44,9) -2,0 (6,3)	-57,7 (8,9) [-75,3; -40,1] <0,0001
	Rosuvastatin 40 (N=45)	18	91,3 (17,8) / 67,8 (24,3) -27,7 (6,7)	-21,1 (8,9) [-38,7; -3,4] 0,0194	27	122,1 (44,5) / 95,7 (40,6) -17,1 (5,5)	-42,5 (8,3) [-58,9; -26,2] <0,0001
	Alirocumab 75/150 (N=46)	24	108,2 (32,5) / 54,6 (40,7) -48,8 (5,9)	-	22	127,1 (40,5) / 50,8 (48,7) -59,6 (6,3)	-
OPTIONS II	Ezetimib 10 (N=50)	19	107,1 (25,8) / 70,6 (32,2) -29,3 (11,6)	-0,9 (17,2) [-34,9; 33,1] 0,9591	31	126,9 (57,4) / 103,8 (52,8) 0,2 (9,2)	-39,1 (12,5) [-63,8; -14,4] 0,0021
	Rosuvastatin 40 (N=52)	17	94,5 (27,1) / 87,2 (41,5) -18,3 (12,7)	-11,9 (17,8) [-47,0; 23,2] 0,5052	35	123,1 (46,9) / 98,6 (37,2) -15,1 (8,7)	-23,8 (12,1) [-47,8; 0,2] 0,0515
	Alirocumab 75/150 (N=53)	17	107,4 (28,0) / 80,5 (63,0) -30,1 (12,7)	-	36	123,2 (33,6) / 70,3 (46,6) -38,9 (8,6)	-
<p>ITT: Intention to treat; n: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LSM: Least Squares Mittelwert; SE: Standardfehler (Standard Error); KI: Konfidenzintervall; BL: Basiswert; W24: Wert zu Woche 24</p> <p>^a LSM, LSMD, SE und p-Werte basieren auf dem a priori definierten MMRM (Mixed Model for Repeated Measures)-Modell erweitert um folgende Interaktionsterme: Behandlung*Subgruppenfaktor, Zeitpunkt*Subgruppenfaktor, Behandlung*Zeitpunkt*Subgruppenfaktor sowie um den Subgruppenfaktorterm</p> <p>^b Die p-Werte wurden post hoc mittels t-Test nachberechnet.</p>							

Tabelle 4-68: Subgruppenanalyse nach HDL-C Basiswert – Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24)

Studie	Behandlung (ITT)	n	HDL-C <40 mg/dl		n	HDL-C ≥40 mg/dl	
			BL/W24 MW (mg/dl) (SD) LSM % (SE)	LSMD (SE) ^a [95 % KI] ^a p-Wert ^a		BL/W24 MW (mg/dl) (SD) LSM % (SE)	LSMD (SE) ^a [95 % KI] ^a p-Wert ^a
Hinweis auf Effektmodifikation (0,05 < p-Wert (Interaktion) ≤ 0,2)							
COMBO II	Ezetimib 10 (N=240)	74	102,3 (34,2) / 85,2 (42,6) -16,1 (3,4)	-36,0 (4,2) [-44,2; -27,8]	166	105,5 (34,2) / 77,8 (30,0) -22,8 (2,3)	-27,1 (2,8) [-32,6; -21,6]
	Alirocumab 75/150 (N=467)	144	107,0 (35,7) / 49,4 (30,4) -52,1 (2,4)	<0,0001	323	108,9 (36,9) / 52,9 (34,9) -49,9 (1,6)	<0,0001
LONG TERM	Placebo (N=780)	151	115,1 (34,9) / 113,9 (38,3) 0,5 (2,3)	-66,1 (2,8) [-71,6; -60,5]	629	123,6 (42,9) / 118,1 (39,9) 0,9 (1,1)	-60,8 (1,4) [-63,6; -58,1]
	Alirocumab 150 (N=1530)	306	118,2 (44,8) / 42,0 (37,3) -65,5 (1,6)	<0,0001	1224	123,9 (42,1) / 49,2 (37,7) -59,9 (0,8)	<0,0001

ITT: Intention to treat; n: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); LSM: Least Squares Mittelwert; SE: Standardfehler (Standard Error); KI: Konfidenzintervall; BL: Basiswert; W24: Wert zu Woche 24

^a LSM, LSMD, SE und p-Werte basieren auf dem a priori definierten MMRM (Mixed Model for Repeated Measures)-Modell erweitert um folgende Interaktionsterme: Behandlung*Subgruppenfaktor, Zeitpunkt*Subgruppenfaktor, Behandlung*Zeitpunkt*Subgruppenfaktor sowie um den Subgruppenfaktorterm. Die p-Werte wurden post hoc mittels t-Test nachberechnet.

In den Studien COMBO II und LONG TERM zeigte der Interaktionstest einen Hinweis auf Heterogenität des Behandlungseffekts bei den Subgruppen nach HDL-C-Basiswert (vgl. Tabelle 4-68). Der positive Effekt auf die LDL-C-Senkung von Alirocumab_{+mLMT} im Vergleich zu Ezetimib_{+mLMT} (COMBO II) bzw. Placebo_{+mLMT} (LONG TERM) kann jedoch in beiden Gruppen signifikant nachgewiesen werden, so dass sich auf Basis dieser Analysen kein Anhaltspunkt für eine Effektmodifikation ergibt und es sich vermutlich um ein zufälliges Ergebnis aufgrund des multiplen Testens handelt. Diese Einschätzung wird dadurch unterstützt, dass in den anderen dargestellten Studien mit vergleichbaren Studienpopulationen kein Hinweis oder Beleg auf Heterogenität nachgewiesen wurde.

Tabelle 4-69: Subgruppenanalyse nach Nüchterntriglyzerid-Basiswert – Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24)

Studie	Behandlung (ITT)	n	nTG <150 mg/dl		n	nTG ≥ 150 mg/dl		
			BL/W24 MW (mg/dl) (SD) LSM % (SE)	LSMD (SE) ^a [95 % KI] ^a p-Wert ^a		BL/W24 MW (mg/dl) (SD) LSM % (SE)	LSMD (SE) ^a [95 % KI] ^a p-Wert ^a	
Hinweis auf Effektmodifikation (0,05 < p-Wert (Interaktion) ≤ 0,2)								
OPTIONS II	Ezetimib 10 (N=50)	27	117,0 (54,1) / 96,2 (55,5) 2,0 (9,8)	-44,5 (13,1) [-70,3; -18,7] 0,0008	23	122,1 (42,1) / 85,7 (40,4) -25,3 (10,5)	4,1 (16,9) [-29,2; 37,5] 0,8065	
	Rosuvastatin 40 (N=52)	29	116,0 (41,5) / 97,4 (38,7) -14,9 (9,5)	-27,6 (12,8) [-52,9; -2,3] 0,0329	23	110,8 (46,3) / 91,5 (39,2) -17,0 (10,7)	-4,2 (17,0) [-37,8; 29,5] 0,8067	
	Alirocumab 75/150 (N=53)	37	114,9 (33,6) / 66,2 (50,5) -42,5 (8,5)	-	16	125,5 (29,3) / 90,7 (51,2) -21,2 (13,2)	-	
	ITT: Intention to treat; n: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); LSM: Least Squares Mittelwert; SE: Standardfehler (Standard Error); KI: Konfidenzintervall; BL: Basiswert; W24: Wert zu Woche 24							
	^a LSM, LSMD, SE und p-Werte basieren auf dem a priori definierten MMRM (Mixed Model for Repeated Measures)-Modell erweitert um folgende Interaktionsterme: Behandlung*Subgruppenfaktor, Zeitpunkt*Subgruppenfaktor, Behandlung*Zeitpunkt*Subgruppenfaktor sowie um den Subgruppenfaktorterm.							

In der Studie OPTIONS II zeigte der Interaktionstest einen Hinweis auf Heterogenität des Behandlungseffekts bei den Subgruppen nach Nüchterntriglyzerid-Basiswert (vgl. Tabelle 4-69). Das Ergebnis des Interaktionstest kann auf den schwankenden Effekt durch die Behandlung mit Ezetimib_{+mLMT} zurückgeführt werden. In den anderen Studien mit vergleichbaren Studienpopulationen wurde jedoch kein Hinweis oder Beleg für eine Heterogenität nachgewiesen, sodass auch auf Basis dieser Analyse kein Anhaltspunkt für eine Effektmodifikation abgeleitet wird.

In der Studie OPTIONS I zeigte der Interaktionstest einen Hinweis auf Heterogenität des Behandlungseffekts bei den Subgruppen nach Lp(a)-Basiswert (vgl. Tabelle 4-70). Auf Basis dieser Analyse lässt sich jedoch kein Anhaltspunkt für eine Effektmodifikation ableiten, da nur sehr wenige bis keine Patienten einen Lp(a)-Wert $\geq 30 < 50$ mg/dl hatten und daher die entsprechenden Gruppengrößen so klein waren, dass die Behandlungsdifferenzen nicht interpretiert werden können. Die mittlere Behandlungsdifferenz von Alirocumab_{+mLMT} im Vergleich zu den verschiedenen Komparatoren ist trotz der geringen Gruppengrößen signifikant. Zusammenfassend kann kein Anhaltspunkt für eine Effektmodifikation abgeleitet werden. Diese Einschätzung wird dadurch unterstützt, dass in den anderen dargestellten Studien mit vergleichbarer Studienpopulation kein Hinweis oder Beleg auf Heterogenität nachgewiesen wurde.

Tabelle 4-70: Subgruppenanalyse nach Lipoprotein(a) Basiswert – Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24)

Studie	Behandlung	Lp(a) <30 mg/dl		Lp(a) ≥ 30 <50 mg/dl		Lp(a) ≥ 50 mg/dl				
		BL/W24 MW (mg/dl) (SD)	LSM % (SE)	BL/W24 MW (mg/dl) (SD)	LSM % (SE)	BL/W24 MW (mg/dl) (SD)	LSM % (SE)			
(ITT)	n	LSMD (SE) ^a	[95 % KI] ^a	n	LSMD (SE) ^a	[95 % KI] ^a	n	LSMD (SE) ^a	[95 % KI] ^a	p-Wert ^a
Hinweis auf Effektmodifikation (0,05 < p-Wert (Interaktion) ≤ 0,2)										
OPTIONS I	Ezetimib 10 (N=46)	21	96,7 (30,6) / 74,7 (49,9) -29,1 (6,2) -18,3 (8,4) [-34,9; -1,7] 0,0308	8	95,3 (30,2) / 84,3 (47,4) -7,6 (9,9) -70,3 (17,2) [-104; -36,3] <0,0001	16	98,8 (18,9) / 78,8 (18,8) -20,5 (7,0) -35,2 (10,7) [-56,2; -14,1] 0,0012			
	Atorva- statin 80 (N=47)	21	115,9 (40,7) / 103,5 (35,4) -7,1 (6,3) -40,4 (8,4) [-57,1; -23,7] <0,0001	2	94,5 (13,4) / 96,0 (7,1) 3,8 (19,8) -81,7 (24,3) [-130; -33,6] 0,0010	23	100,5 (33,3) / 98,0 (38,7) -1,4 (6,0) -54,3 (10,0) [-74,2; -34,5] <0,0001			
	Rosuva- statin 40 (N=45)	19	104,5 (28,7) / 73,2 (27,4) -27,4 (6,5) -20,1 (8,6) [-37,1; -3,0] 0,0213	5	120,6 (42,8) / 83,6 (35,2) -29,7 (12,5) -48,2 (18,8) [-85,3; -11,1] 0,0112	21	112,0 (46,7) / 94,0 (43,5) -13,9 (6,1) -41,8 (10,1) [-61,7; -21,9] <0,0001			
	Alirocumab 75/150 (N=46)	27	118,2 (43,4) / 59,3 (54,5) -47,5 (5,6)	4	118,3 (41,5) / 26,5 (17,4) -77,9 (14,0)	13	113,4 (25,3) / 51,1 (20,9) -55,7 (8,0)			
ITT: Intention to treat; n: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); LSM: Least Squares Mittelwert; SE: Standardfehler (Standard Error); KI: Konfidenzintervall; BL: Basiswert; W24: Wert zu Woche 24; nTG: Nüchterntriglyceride										
^a LSM, LSMD, SE und p-Werte basieren auf dem a priori definierten MMRM (Mixed Model for Repeated Measures)-Modell erweitert um folgende Interaktionsterme: Behandlung*Subgruppenfaktor, Zeitpunkt*Subgruppenfaktor, Behandlung*Zeitpunkt*Subgruppenfaktor sowie um den Subgruppenfaktorterm.										

Tabelle 4-71: Subgruppenanalyse nach Basiswert PCSK9 total – Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24)

Studie	Behandlung (ITT)	PCSK9-Basiswert (gesamt) unter dem Median			PCSK9-Basiswert (gesamt) beim oder über dem Median		
		n	BL/W24 MW	LSMD (SE) ^a	n	BL/W24 MW	LSMD (SE) ^a
			(mg/dl) (SD)	[95 % KI] ^a		(mg/dl) (SD)	[95 % KI] ^a
			LSM % (SE)	p-Wert ^a		LSM % (SE)	p-Wert ^a
Beleg für Effektmodifikation (p-Wert (Interaktion) ≤ 0,05)							
LONG TERM	Placebo (N=780)	376	117,7 (40,3) / 108,8 (34,1)	-57,3 (1,8) (-60,8; -53,7)	381	126,3 (43,0) / 118,6 (38,8)	-67,3 (1,8) (-70,8; -63,8)
	Alirocumab 150 (N=1530)	736	119,5 (41,6) / 46,7 (35,7)	<0,0001	740	126,6 (44,2) / 44,2 (36,7)	<0,0001
			-60,1 (1,1)			-62,2 (1,1)	
ITT: Intention to treat; n: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); LSM: Least Squares Mittelwert; SE: Standardfehler (Standard Error); KI: Konfidenzintervall; BL: Basiswert; W24: Wert zu Woche 24							
^a LSM, LSMD, SE und p-Werte basieren auf dem a priori definierten MMRM (Mixed Model for Repeated Measures)-Modell erweitert um folgende Interaktionsterme: Behandlung*Subgruppenfaktor, Zeitpunkt*Subgruppenfaktor, Behandlung*Zeitpunkt*Subgruppenfaktor sowie um den Subgruppenfaktorterm. Die p-Werte wurden post hoc mittels t-Test nachberechnet.							

In der Studie LONG TERM zeigte der Interaktionstest einen Beleg für eine Heterogenität des Behandlungseffekts bei den Subgruppen nach dem PCSK9-Basiswert (gesamt) mit dem Median als Grenzwert (vgl. Tabelle 4-71). Der positive Effekt auf die LDL-C-Senkung von Alirocumab_{+mLMT} im Vergleich zu Placebo_{+mLMT} kann in beiden Gruppen signifikant nachgewiesen werden; der positive Interaktionstest kann daher vermutlich auf den schwankenden Effekt von Placebo_{+mLMT} zurückgeführt werden. Zusammenfassend ist auf Basis dieser Analysen kein Anhaltspunkt für eine Effektmodifikation abzuleiten. Diese Einschätzung wird dadurch unterstützt, dass in den anderen dargestellten Studien mit vergleichbarer Studienpopulation kein Hinweis oder Beleg auf Heterogenität nachgewiesen wurde.

In der Studie FH I zeigte der Interaktionstest einen Hinweis auf Heterogenität und in der Studie LONG TERM einen Beleg für eine Heterogenität des Behandlungseffekts bei den Subgruppen nach dem PCSK9-Basiswert (frei) mit dem Median als Grenzwert (vgl. Tabelle 4-72). Der positive Effekt auf die LDL-C-Senkung von Alirocumab_{+mLMT} im Vergleich zu Placebo_{+mLMT} kann in allen Gruppen signifikant nachgewiesen werden. Auf Basis dieser Analysen ist kein Anhaltspunkt für eine Effektmodifikation abzuleiten. Diese Einschätzung wird dadurch unterstützt, dass in den anderen Studien mit vergleichbaren Studienpopulationen kein Hinweis oder Beleg auf Heterogenität nachgewiesen wurde.

Tabelle 4-72: Subgruppenanalyse nach Basiswert PCSK9 frei– Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24)

Studie	Behandlung (ITT)	n	PCSK9-Basiswert (frei) unter dem Median		PCSK9-Basiswert (frei) beim oder über dem Median		
			<i>BL/W24 MW</i> (<i>mg/dl</i>) (<i>SD</i>)	LSMD (SE) ^a [95 % KI] ^a	<i>BL/W24 MW</i> (<i>mg/dl</i>) (<i>SD</i>)	LSMD (SE) ^a [95 % KI] ^a	
			LSM % (SE)	p-Wert ^a	LSM % (SE)	p-Wert ^a	
Hinweis auf Effektmodifikation (0,05 < p-Wert (Interaktion) ≤ 0,2)							
FH I	Placebo (N=163)	81	157,1 (55,3) / 169,5 (69,5)	-54,9 (3,9) [-62,5; -47,2]	76	131,3 (33,1) / 143,4 (46,0)	-62,6 (3,9) [-70,2; -55,0]
	Alirocumab 75/150 (N=322)	153	152,7 (56,9) / 79,6 (51,1) -46,6 (2,3)		<0,0001	158	
Beleg für Effektmodifikation (p-Wert (Interaktion) ≤ 0,05)							
LONG TERM	Placebo (N=780)	387	126,6 (47,1) / 116,8 (40,7)	-58,9 (1,8) [-62,4; -55,3]	370	117,2 (35,0) / 118,6 (38,8)	-65,7 (1,8) [-69,3; -62,1]
	Alirocumab 150 (N=1530)	728	129,1 (47,6) / 51,4 (38,7) -59,4 (1,1)		<0,0001	748	
ITT: Intention to treat; n: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); LSM: Least Squares Mittelwert; SE: Standardfehler (Standard Error); KI: Konfidenzintervall; BL: Basiswert; W24: Wert zu Woche 24							
^a LSM, LSMD, SE und p-Werte basieren auf dem a priori definierten MMRM (Mixed Model for Repeated Measures)-Modell erweitert um folgende Interaktionsterme: Behandlung*Subgruppenfaktor, Zeitpunkt*Subgruppenfaktor, Behandlung*Zeitpunkt*Subgruppenfaktor sowie um den Subgruppenfaktorterm. Die p-Werte wurden post hoc mittels t-Test nachberechnet.							

Die Auswertung der Subgruppenanalysen ergab für keine Subgruppe einen Anhaltspunkt für eine klinisch relevante Effektmodifikation. Bei den beobachteten Auffälligkeiten handelt es sich um zufällige Ergebnisse, die aufgrund des multiplen Testens, aufgrund der geringen Gruppengröße oder/und schwankender Placebo_{+mLMT}-Effekte entstanden sind. Diese Einschätzung wird dadurch unterstützt, dass die signifikanten Effekte nur in einer bis vier Studien auftraten und in den anderen Studien mit vergleichbaren Studienpopulationen kein Hinweis oder Beleg für eine Effektmodifikation nachgewiesen wurde. Zudem kann der positive Effekt von Alirocumab_{+mLMT} auf die LDL-C-Senkung im Vergleich zu den Kontrollgruppen in allen Subgruppen (mit einigen Ausnahmen in den OPTIONS-Studien) signifikant nachgewiesen werden. Aus diesem Grund wurde keine weitere meta-analytische Auswertung der Subgruppenanalysen vorgenommen.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Morbidität

Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse

Der Endpunkt „Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse“ wurde in der Studie ODYSSEY LONG TERM post hoc anhand der Sicherheitsdaten ausgewertet. Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt aus vier Ereignissen (MACE, *major adverse cardiovascular events*): Tod infolge KHK, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall sowie Krankenhausaufenthalt infolge einer instabilen Angina pectoris.

In der ODYSSEY LONG TERM-Studie traten nach 18 Monaten Behandlungsdauer bei 1,7 % der Patienten mit Alirocumab_{+mLMT} und bei 3,3 % der Patienten mit Placebo_{+mLMT} MACE auf (RR [95 % KI]: 0,53 [0,310;0,898]). Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 47 %. Dieser Unterschied kommt vor allem durch das seltenere Auftreten von tödlichen Ereignissen infolge KHK (RR [95 % KI]: 0,29 [0,085;0,989]) und nicht-tödlichen Myokardinfarkten (RR [95 % KI]: 0,40 [0,198;0,791]) in der Alirocumab-Gruppe im Vergleich zu Placebo_{+mLMT} zustande. Das Schlaganfallrisiko und die Häufigkeit von instabiler Angina pectoris werden durch die Behandlung mit Alirocumab nicht signifikant beeinflusst.

Änderung des LDL-C-Wertes

In allen Studien zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} gegenüber den anderen Behandlungsoptionen hinsichtlich des Ausmaßes der LDL-C-Senkung nach 24 und 52 Wochen.

Die Studien weisen hinsichtlich der eingeschlossenen Patienten, der Operationalisierung des Endpunkts und der statistischen Auswertung ein einheitliches Design auf. Allerdings unterscheiden sich die einzelnen Studien bezüglich des Komparators und damit der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, wobei die Studien in der Gesamtschau die Voraussetzungen der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie erfüllen. Um dies zu verdeutlichen, wurde neben der meta-analytischen Zusammenfassung der Ergebnisse mit gleicher Definition des Komparators, ein Gesamteffektschätzer über alle Studien – unabhängig von der entsprechenden Umsetzung der mLMT – berechnet, da gerade die Zusammenfassung aller mLMT-Definitionen die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ausnahmslos abbildet.

Der Gesamteffektschätzer über alle Studien zeigte nach 24 Wochen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Alirocumab_{+mLMT} und der mLMT (LSMD [95% KI] in Bezug auf die LDL-C-Reduktion: -41,60 % [-50,96;-32,25]). Zwar bestand eine erhebliche Heterogenität zwischen den Effekten der Studien, diese waren jedoch deutlich gleichgerichtet und somit geeignet für eine meta-analytische Zusammenfassung. Das Ergebnis konnte auch für die Beobachtungszeit von 52 Wochen bestätigt werden. Der Gesamteffektschätzer über alle Studien zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Alirocumab_{+mLMT} und der mLMT (LSMD [95% KI]: -48,56 % [-60,42;-36,69]), der einem sehr großen, klinisch relevanten Effekt ($H'g < -1,3$) von Alirocumab_{+mLMT} im Vergleich zur mLMT ($H'g$ [95% KI] p-Wert: -1,54 [-1,93;-1,15] <0,001) in Bezug auf die LDL-C Reduktion entspricht.

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

In allen Studien zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} gegenüber den anderen Behandlungsoptionen hinsichtlich des Anteils der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte nach 24 und 52 Wochen erreicht haben.

Der Gesamteffektschätzer über alle Studien zeigt nach 24 Wochen – unabhängig von der Definition der mLMT – sowohl für das OR als auch für das RR einen statistisch signifikanten Effekt zu Gunsten der Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} bezüglich der LDL-C-Zielwerterreichung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings besteht eine erhebliche Heterogenität und die Studien sollten nicht meta-analytisch zusammengefasst werden. Der Vergleich von Alirocumab_{+mLMT} mit Placebo_{+mLMT} zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil von Alirocumab_{+mLMT} bezüglich der LDL-C-Zielwerterreichung sowohl bei Betrachtung des OR (55,22 [31,35;97,29]) als auch des RR (11,47 [8,09;16,27]). Die Studien weisen deutlich gleichgerichtete Effekte auf, so dass sie trotz vorliegender Heterogenität zusammengefasst werden können. Der Vergleich von Alirocumab_{+mLMT} mit Ezetimib_{+mLMT} zeigt für das OR ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil von Alirocumab_{+mLMT} bezüglich des Erreichens der LDL-C-Zielwerte bei unbedeutender Heterogenität (OR [95% KI]: 4,81 [2,74;8,43]). Bei Betrachtung des RR zeigt sich zwar ebenfalls ein Vorteil von Alirocumab_{+mLMT} gegenüber Ezetimib_{+mLMT}, jedoch sollten die Studien aufgrund erheblicher Heterogenität der Effekte nicht meta-analytisch zusammengefasst werden. Der Vergleich von Alirocumab_{+mLMT} mit Statin_{mLMT} zeigt schließlich wiederum einen statistisch signifikanten Vorteil von Alirocumab_{+mLMT} bezüglich des Erreichens der LDL-C-Zielwerte, sowohl für das OR (12,28 [2,41;62,46]) als auch für das RR (2,44 [1,00;5,93]).

Zusammenfassend zeigen die Studien nach 24 Wochen einen deutlichen und statistisch signifikanten Vorteil von Alirocumab_{+mLMT} gegenüber dem Komparator mLMT. Das Ausmaß des Vorteils ist sehr variabel, wodurch sich die hohe Heterogenität der Effekte erklärt. Diese Heterogenität in Bezug auf den Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen, beruht zum einen auf den unterschiedlichen Studienkomparatoren, zum anderen aber auch auf den LDL-C-Ausgangswerten, die in den Studien sehr variierten. Insgesamt erweist sich der Vorteil von Alirocumab_{+mLMT} jedoch als unabhängig von der Definition der mLMT und kann mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit belegt werden.

Dies wird insbesondere auch durch das Ergebnis der Auswertung nach 52 Wochen bestätigt. Die Gesamteffektschätzer für das OR und RR über alle Studien zeigen – unabhängig von der Definition der mLMT – einen positiven und statistisch signifikanten Effekt der Behandlung mit Alirocumab bezüglich des Erreichens der LDL-C-Zielwerte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mLMT (OR [95% KI]: 36,58 [8,64; 154,87] und RR [95% KI]: 9,16 [2,91; 28,91]).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Hypercholesterinämie ist eine asymptomatische, über Jahrzehnte fortschreitende chronische Erkrankung, deren Auswirkungen für die Patienten erst bei Eintritt eines kardiovaskulären Ereignisses spürbar werden. Aufgrund des fehlenden subjektiven Krankheitserlebens bei Patienten mit Hypercholesterinämie existiert kein validiertes krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Daher wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des generischen Instruments EQ-5D erhoben; eine signifikante Auswirkung der Behandlung mit Alirocumab auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität war jedoch nicht zu erwarten. Der Gesamteffektschätzer über alle Studien – unabhängig von der Definition der mLMT – zeigte somit nach 24 Wochen keinen signifikanten Unterschied zwischen Alirocumab und der mLMT bei hoher Homogenität zwischen den Studien. Nach 52 Wochen konnte diese Einschätzung bestätigt werden, wobei die Studien aufgrund einer nachgewiesenen Heterogenität nicht meta-analytisch zusammengefasst werden konnten. Bei Betrachtung der Einzelstudien zeigte lediglich die COMBO I einen signifikanten Vorteil von Placebo_{+mLMT} im Vergleich zu Alirocumab_{+mLMT} (LSMD [95% KI]: -0,060 [-0,110;-0,010] bzw. H^g [95% KI]: -0,31 [-0,56;-0,05]). Es handelt sich dabei um einen kleinen Effekt, der auch mit Blick auf die übrigen Studien als irrelevant einzuschätzen ist.

Zusammenfassend ist keine unterschiedliche Wirkung von Alirocumab im Vergleich zur mLMT in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzuleiten.

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse

Die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse in den einzelnen Studien waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Meta-Analyse über alle Studien – unabhängig von der Definition der mLMT – bestätigt bei hoher Homogenität zwischen den Studien ebenso, dass es bei Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} versus mLMT keinen Unterschied hinsichtlich der Gesamtrate der UE gibt (RR [95% KI]: 0,99 [0,96;1,02]).

Schwerwiegende UE traten insgesamt selten auf. Die Gesamtraten der SUE in den einzelnen Studien waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Meta-Analyse über alle Studien bestätigt bei hoher Homogenität zwischen den Studien ebenfalls, dass es bei Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} versus mLMT keinen Unterschied hinsichtlich der Gesamtrate der SUE gibt (RR [95% KI]: 0,97 [0,85;1,12]).

Die Rate der unerwünschten Ereignisse mit Todesfolge war generell sehr gering. Todesfälle betrafen hauptsächlich Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, und kardiovaskuläre Ereignisse waren die häufigste Todesursache. Der GE über alle Studien zeigt

einen signifikanten Vorteil für Alirocumab_{+mLMT} hinsichtlich der Rate der UE mit Todesfolge bei unbedeutender Heterogenität (RR [95% KI]: 0,43 [0,21;0,86]). Insgesamt müssen diese Daten aber aufgrund der geringen Ereignisraten mit Vorsicht interpretiert werden.

Die Rate der unerwünschten Ereignisse, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führten, war gering (< 10 % in allen Studien und Behandlungsarmen). Die Raten waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Meta-Analyse über alle Studien - unabhängig von der Definition der mLMT - bestätigt bei hoher Homogenität zwischen den Studien ebenso, dass es bei Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} versus mLMT keinen Unterschied hinsichtlich der UE, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen, gibt (RR [95% KI]: 1,12 [0,87;1,43]).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) waren schwerwiegende oder nicht-schwerwiegende UE, die in den Studienprotokollen präspezifiziert waren und gesondert dokumentiert wurden. Diese wurden unter anderem im Hinblick auf einen möglichen Zusammenhang von sehr niedrigen LDL-C-Werten und bestimmten unerwünschten Ereignissen, wie neurologischen oder neurokognitiven Ereignissen, betrachtet. Bei der Auswertung der UEBI zeigte sich kein Unterschied in der Inzidenz von neurologischen oder neurokognitiven Ereignissen (auch nicht in der Subpopulation der Patienten mit LDL-C-Werten < 25 mg/dl), Leberschäden oder hämolytischer Anämie. Insgesamt traten diese Ereignisse sehr selten oder gar nicht auf. UEBI, die bei Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} geringfügig häufiger auftraten als bei den Patienten der Kontrollgruppen, waren lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, allergische Reaktionen und ophthalmologische Ereignisse. Die meisten Ereignisse waren von milder oder moderater Schwere. Es wurden keine Sicherheitsrisiken in Bezug auf ophthalmologische Ereignisse im Zusammenhang mit der Behandlung mit Alirocumab identifiziert. Das Auftreten von lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle sowie das Auftreten von allergischen Reaktionen in Form von Pruritus (Juckreiz) wurden als potentielle Nebenwirkungen von Alirocumab in die Fachinformation aufgenommen [1].

Bei der Gesamtrate der kardiovaskulären Ereignisse ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den einzelnen Studien. Auch die Meta-Analyse über alle Studien zeigt bei unbedeutender Heterogenität der Studien, dass es keinen Unterschied mit Alirocumab_{+mLMT} versus mLMT hinsichtlich der Gesamtrate kardiovaskulärer unerwünschter Ereignisse gibt (RR [95% KI]: 1,00 [0,73;1,37]). Hinsichtlich der Rate kardiovaskulärer Ereignisse ist zu beachten, dass die Operationalisierung der kardiovaskulären Ereignisse im Rahmen der Sicherheitsauswertung mehr Ereignisse umfasste als die Definition der MACE (siehe oben), so dass das Ergebnis der Sicherheitsauswertung hinsichtlich kardiovaskulärer UE nicht mit der Auswertung des Endpunkts „Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse“ vergleichbar ist.

Zusammenfassend kann von einem vergleichbaren Nebenwirkungsprofil von Alirocumab_{+mLMT} und der Vergleichstherapie mLMT ausgegangen werden.

Subgruppen-Analysen

In den klinischen Studien zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab wurden verschiedene Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt „Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 24 Wochen“ (LDL-C-Senkung) a priori definiert und durchgeführt. Im Hinblick auf die Interaktionstests, deuteten einige p-Werte auf einen Hinweis oder Beleg für eine Interaktion zwischen den entsprechenden Gruppen hin. Bei näherer Betrachtung konnte jedoch für keine Subgruppe ein Anhaltspunkt für eine klinisch relevante Effektmodifikation abgeleitet werden. Bei den beobachteten Auffälligkeiten handelt es sich um zufällige Ergebnisse, die aufgrund des multiplen Testens, aufgrund der geringen Gruppengröße oder/und schwankender Placebo_{+mLMT}-Effekte entstanden sind. Diese Einschätzung wird dadurch unterstützt, dass die signifikanten Effekte nur in einer bis vier Studien auftraten und in den anderen Studien mit vergleichbaren Studienpopulationen kein Hinweis oder Beleg für eine Effektmodifikation nachgewiesen wurde.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-74: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

Tabelle 4-75: 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 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

Tabelle 4-77: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

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

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-78: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-79: 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 4-80: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

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

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Es werden keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Es werden keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-81: 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.

Es werden keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

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

Es werden keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Es werden keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Es werden keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Für die Nutzenbewertung von Alirocumab im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen acht Phase-III-Studien³¹ vor. Es handelt sich bei allen Studien um randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multinationale (mit Ausnahme der Studie COMBO I) und multizentrische Studien. Sämtliche Studien entsprechen der Evidenzstufe Ib (bzw. die meta-analytische Zusammenfassung der Studien der Evidenzstufe Ia) und damit der höchsten Evidenzstufe für klinische Studien laut Verfahrensordnung des G-BA (5. Kapitel, §5 Abs. 6).

³¹ Die Studie ODYSSEY CHOICE I war nicht Teil der Zulassungsunterlagen von Alirocumab. Die Studie endete im Mai 2015 und die Ergebnisse wurden bisher nicht publiziert. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegt kein abschließender Studienbericht vor, sondern lediglich ein Kurzbericht der wichtigsten Ergebnisse (Key Results Memo). Aus den obigen Gründen wird die Studie CHOICE I nicht zur Bewertung herangezogen. Die Darstellung der bislang verfügbaren Daten von CHOICE I erfolgt gesondert in Anhang 4-G.

Für alle Studien kann von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen werden. Es handelt sich um doppelblinde RCT. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Faktoren wie vorausgegangenem Myokardinfarkt oder Schlaganfall (ja/nein), Behandlung mit Hochdosis-Statin (ja/nein) sowie gegebenenfalls weiterer Faktoren, so dass von einer grundsätzlichen Gleichheit der Behandlungsarme innerhalb der Studien ausgegangen werden kann. Somit war die interne Validität der Studien gewährleistet. Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal waren in Bezug auf die Studienmedikation verblindet. Die Erhebung und Auswertung der Endpunkte erfolgte zentral und ebenfalls verblindet. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor, mit Ausnahme des Endpunkts „Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse“. Dieser Endpunkt wurde post hoc als kombinierter Endpunkt auf Grundlage der Sicherheitsdaten ausgewertet. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann deshalb für diesen Endpunkt nicht ausgeschlossen werden. Für alle weiteren Endpunkte wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Sämtliche betrachteten Endpunkte sind patientenrelevant oder sind valide Surrogate. Die Senkung der LDL-C-Werte gilt als kausaler Faktor für die Reduktion des kardiovaskulären Risikos (LDL-Prinzip). Die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse im Zusammenhang mit der Reduktion erhöhter LDL-C-Werte konnte unabhängig vom therapeutischen Ansatz zur LDL-C-Senkung sowie durch genetische Studien zweifelsfrei nachgewiesen werden (vgl. Abbildung 4-2 und Tabelle 4-2). Bei den Endpunkten „Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse“, „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und „unerwünschte Ereignisse“, kann von einer immanenten Patientenrelevanz ausgegangen werden.

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

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

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

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

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*

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

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

Die folgende Tabelle 4-82 zeigt in einer Übersicht das Ausmaß des Zusatznutzens in den einzelnen Endpunktkategorien und Endpunkten sowie die zugrunde liegenden Ergebnisse aus den ODYSSEY-Studien.

Sofern auf den jeweiligen Endpunkt anwendbar, wurde das Ausmaß des Zusatznutzens anhand der Konfidenzintervalle der dichotomen Effektmaße bestimmt. Dabei wurde das RR betrachtet, mit Ausnahme des Endpunkts „Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen“, für den primär das OR herangezogen wurde.³² Entsprechend der IQWiG-Methodik wurde bei einem schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptom (bzw. Folgekomplikation) und Nebenwirkungen ein Effekt als „beträchtlich“ eingestuft, falls die obere Grenze des 95 % KI einen Wert von 0,90 unterschritt. Bei einem nicht schwerwiegenden (bzw. nicht schweren) Symptom (bzw. Folgekomplikation) und Nebenwirkungen wurde ein Effekt als „beträchtlich“ eingestuft, falls die obere Grenze des 95 % KI einen Wert von 0,80 unterschritt. Bei Vorliegen von Effekten > 1 wurde dieser Schwellenwert mittels Kehrwertbildung auf 1,25 festgelegt, d.h. ein Effekt wurde dann als „beträchtlich“ eingestuft, falls die untere Grenze des 95 % KI einen Wert von 1,25 überschritt. Ein Effekt bei einem nicht schwerwiegenden (bzw. nicht schweren) Symptom (bzw. Folgekomplikation) und Nebenwirkungen wurde als „gering“ eingestuft, falls die obere Grenze des 95 % KI einen Wert von 0,90 unterschritt bzw. die untere Grenze des 95 % KI einen Wert von 1,12 überschritt.

Lagen relevante, stetige Effektmaße vor, wurde bei statistisch signifikanten Mittelwertsdifferenzen eine standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes herangezogen. Nach einem Vorschlag von Cohen (1986) indiziert eine standardisierte Mittelwertdifferenz von 0,2 einen *kleinen* Effekt, 0,5 einen *mittleren* und 0,8 einen *großen* Effekt [95]. Dieser Vorschlag wurde von Rosenthal (1996) für standardisierte Mittelwertdifferenzen von 1,3 um die Definition eines *sehr großen* Effektes ergänzt [96]. Um diese Effektstärken auf das Ausmaß des Zusatznutzens zu übertragen, wurde in Anlehnung an einen Vorschlag des

³² Für den Endpunkt „Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen“ wurden die RR lediglich post-hoc - basierend auf den OR, die aus der primären, a priori festgelegten statistischen Auswertung des Endpunkts stammen, - berechnet, da mittels der Methodik der primären Auswertung (multiple Imputation und logistische Regression) keine Berechnung von RR möglich war.

IQWiG auf Grundlage des 95% KI zu Hedges' g folgendes Klassifikationsschema angewendet [98]:

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

Tabelle 4-82: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaß des Zusatznutzens von Alirocumab

Bezeichnung des Endpunkts	Effektmaß [95 % KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität		
Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse (MACE)	LONG TERM: Vorteil gegenüber Placebo _{+mLMT} RR = 0,53 [0,310;0,898] 0,019	Beträchtlich
Prozentuale Änderung des LDL-C-Werts	FH I, FH II, HIGH FH, COMBO I, COMBO II, LONG TERM, OPTIONS I, OPTIONS II: Vorteil gegenüber mLMT nach 24 Wochen: GE LSMD (%) = -57,9 [-63,3;-52,6] < 0,001; H ^o g: keine meta-analytische Zusammenfassung aufgrund von Heterogenität GE Placebo_{+mLMT} H ^o g = -1,93 [-2,19;-1,68] <0,001 GE Ezetimib_{+mLMT} H ^o g = -0,92 [-1,26;-0,59] <0,001 FH I, FH II, HIGH FH, COMBO I, COMBO II, LONG TERM: Vorteil gegenüber mLMT nach 52 Wochen: GE LSMD (%) = -56,2 [-62,4; -50,0] < 0,001; H ^o g = -1,54 [-1,93;-1,15] <0,001	Beträchtlich
Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen	FH I, FH II, HIGH FH, COMBO I, COMBO II, LONG TERM, OPTIONS I, OPTIONS II: Vorteil gegenüber mLMT nach 24 Wochen: GE : keine meta-analytische Zusammenfassung aufgrund von Heterogenität GE Placebo_{+mLMT} OR = 55,22 [31,35;97,29] < 0,001 GE Ezetimib_{+mLMT} OR = 4,81 [2,74;8,43] < 0,001 GE Statin_{mLMT} OR = 12,28 [2,41;62,46] 0,003 FH I, FH II, COMBO I, COMBO II, LONG TERM: Vorteil gegenüber mLMT nach 52 Wochen: GE OR = 36,58 [8,64; 154,87] < 0,001 Sensitivitätsanalyse mit HIGH FH: OR = 27,2 [7,3; 101,5] < 0,001	Beträchtlich

Bezeichnung des Endpunkts	Effektmaß [95 % KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Lebensqualität		
EQ-5D <i>Utility Score</i>	FH I, FH II, HIGH FH, COMBO I, COMBO II, LONG TERM, OPTIONS I, OPTIONS II: kein signifikanter Unterschied	Kein Zusatznutzen belegbar
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse	FH I, FH II, HIGH FH, COMBO I, COMBO II, LONG TERM, OPTIONS I, OPTIONS II: Gesamtrate UE, Gesamtrate SUE, Gesamtrate UE, die zum dauerhaften Abbruch der Therapie führen, Gesamtrate kardiovaskuläre UE: kein signifikanter Unterschied Gesamtrate UE mit Todesfolge: Vorteil gegenüber mLMT GE, RR = 0,43 [0,21; 0,86] 0,017	Kein Zusatznutzen belegbar
KI: Konfidenzintervall; MACE: <i>major adverse cardiovascular events</i> ; mLMT: maximale lipidmodifizierende Therapie (Hochdosis-Statine oder Statine in maximal tolerierter Dosis mit oder ohne weitere lipidmodifizierende Therapien); RR: <i>Risk Ratio</i> ; GE: Gesamteffekt; LSMD: <i>Least Square Mittelwertdifferenz</i> ; H ^g : Hedges' g; OR: <i>Odds Ratio</i>		

Morbidität

Die Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} führt zu einer deutlichen und im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, der maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung (mLMT), bisher nicht erreichten Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gemäß § 5 Abs. 7 Satz 2 der AM-NutzenV bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie.

Insbesondere führt Alirocumab_{+mLMT} zu einer deutlichen Verminderung der Krankheitslast durch eine ausgeprägte und klinisch relevante Verringerung von kardiovaskulären Ereignissen (MACE, *major adverse cardiovascular events*: Tod infolge KHK, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall sowie Krankenhausaufenthalt infolge einer instabilen Angina pectoris), die als schwerwiegende kausale Folgekomplikationen eines erhöhten LDL-C-Wertes belegt sind (vgl. Abschnitt 4.2.5.2).

Auch in den Endpunkten, die sich auf die Reduktion der LDL-C-Werte sowie die Erreichung der LDL-C-Zielwerte in Abhängigkeit des bereits vorhandenen kardiovaskulären Risikos beziehen, zeigte Alirocumab_{+mLMT} eine deutliche Überlegenheit gegenüber der mLMT. Somit führt eine Behandlung mit Alirocumab zu einer deutlichen Verbesserung nicht schwerwiegender Symptome (LDL-C).

Gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV ergibt sich für den Endpunkt Morbidität aufgrund der festgestellten Vermeidung schwerwiegender Folgekomplikationen und der damit verbundenen spürbaren Linderung der Erkrankung sowie der Vermeidung nicht schwerwiegender Symptome ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mLMT.

Lebensqualität

Da es sich bei der Hypercholesterinämie um eine asymptomatische Erkrankung ohne subjektives Krankheitserleben handelt, ist eine signifikante Auswirkung der Behandlung mit Alirocumab auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität unwahrscheinlich. Erwartungsgemäß kann kein klinisch relevanter Unterschied zwischen Alirocumab_{+mLMT} und der zweckmäßigen Vergleichstherapie mLMT abgeleitet werden. Somit ist für den Endpunkt Lebensqualität **ein Zusatznutzen nicht belegbar**.

Sicherheit

Alirocumab ist in Bezug auf die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse, der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, der Therapieabbrüche wegen unerwünschten Ereignisse sowie in Bezug auf die Gesamtraten kardiovaskulärer Ereignisse³³ mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie mLMT vergleichbar. Bezüglich der unerwünschten Ereignisse mit Todesfolge zeigte die meta-analytische Zusammenfassung der Studien einen positiven Effekt von Alirocumab im Vergleich zur zVT von beträchtlichem Ausmaß. Aufgrund der geringen Ereignisraten ist dieses Ergebnis jedoch mit Vorsicht zu interpretieren. Als Ereignisse, die möglicherweise mit Alirocumab in Verbindung stehen und die deshalb als potentielle Nebenwirkungen in die Fachinformation aufgenommen wurden, wurden lokale Reaktionen an der Injektionsstelle und allergische Reaktionen identifiziert. Diese Ereignisse traten jedoch insgesamt eher selten auf und waren nicht schwerwiegend.

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die ODYSSEY-Studien wurden weltweit durchgeführt; in drei Studien war Deutschland mit Studienzentren an der Durchführung beteiligt. Die Studienpopulation bestand in allen eingeschlossenen Studien zu über 80 % aus weißen (hellhäutigen) Studienteilnehmern.

In allen Studien wird die laut Fachinformation relevante Zielpopulation durch die Studienpopulation abgebildet: Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie die LDL-C-Ziele nicht erreichen. Die betrachteten LDL-C-Zielwerte entstammen europäischen Leitlinien und sind somit für den deutschen Versorgungsalltag relevant [2, 3]. Die Art und Anzahl der Vor- bzw. Hintergrundtherapien, welche die Patienten in den einzelnen Studien erhalten haben, decken das in Deutschland übliche Spektrum der medizinischen Versorgung ab. Statine sind das Mittel der ersten Wahl zur medikamentösen LDL-C-Senkung und werden meist in einer mittleren Dosierung

³³ Es ist zu beachten, dass sich die Endpunkte „Gesamtrate der kardiovaskulären Ereignisse“ (Sicherheit von Alirocumab) und „Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse“ (Verbesserung der Morbidität durch Alirocumab) in der Zielsetzung und Operationalisierung voneinander unterscheiden. Die Operationalisierung der Gesamtrate der kardiovaskulären Ereignisse im Rahmen der Sicherheitsauswertung von Alirocumab umfasste mehr Ereignisse (Herzinsuffizienz mit Krankenhausaufenthalt, koronare Revaskularisation) als die Definition der MACE (siehe oben). Somit sind die Ergebnisse nicht miteinander vergleichbar.

gegeben. Bei unzureichender LDL-C-Senkung kann die Dosis entsprechend erhöht werden. Bei Patienten, die mit einer Statin-Monotherapie in hoher Dosierung keine ausreichende LDL-C-Senkung erreichen, kann diese mit weiteren LMT kombiniert werden.

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

Zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit ergibt sich für Alirocumab ein beträchtlicher Zusatznutzen. Es konnte bezüglich einzelner Endpunkte der Morbidität – die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse, die Erreichung der LDL-C-Zielwerte und die relative LDL-C-Senkung – ein beträchtlicher Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mLMT abgeleitet werden. Die Daten zu den Endpunkten Lebensqualität und Sicherheit zeigen keinen Unterschied zwischen Alirocumab und der mLMT.

Bezüglich des Endpunkts „Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse“ liegt eine Studie vor, die auf Endpunktebene - aufgrund der post hoc Auswertung - ein hohes Verzerrungspotential aufzeigt. Daher wird hier die qualitative Ergebnissicherheit lediglich mit einem Anhaltspunkt bewertet. Für alle übrigen Endpunkte liegen acht³⁴ Phase-III-Studien vor, welche der Evidenzstufe Ib entsprechen und für eine meta-analytische Zusammenfassung geeignet sind. Für alle Studien kann von einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen werden. Die qualitative Ergebnissicherheit wird somit als Beleg bewertet.

Zusammenfassend ergibt sich für Alirocumab im Vergleich zur mLMT ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie mit oder ohne weitere Lipidsenker ihre LDL-C-Ziele nicht erreichen.

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.

³⁴ Die Studie ODYSSEY CHOICE I war nicht Teil der Zulassungsunterlagen von Alirocumab. Die Studie endete im Mai 2015 und die Ergebnisse wurden bisher nicht publiziert. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegt kein abschließender Studienbericht vor, sondern lediglich ein Kurzbericht der wichtigsten Ergebnisse (Key Results Memo). Aus den obigen Gründen wird die Studie CHOICE I nicht zur Bewertung herangezogen. Die Darstellung der bislang verfügbaren Daten von CHOICE I erfolgt gesondert in Anhang 4-G.

Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-83: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit primärer (heterozygot familiärer und nicht-familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, die mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie die LDL-C-Ziele nicht erreichen, und für die Statine in Frage kommen.	beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005³⁵, Molenberghs 2010³⁶). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006³⁷) 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 2006³⁸) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

³⁵ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

³⁶ 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.

³⁷ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

³⁸ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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

Die Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab beruht sowohl auf Ergebnissen zum Endpunkt „Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse“ als auch auf Ergebnissen zu den Endpunkten „Änderung des LDL-C-Werts“ und „Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen“. Erläuterungen zur Validität und Patientenrelevanz der LDL-C-basierten Endpunkte sind in Abschnitt 4.2.5.2 dargelegt.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Studie	Synonym	Studienunterlagen (CSR und KRM)	Registereinträge	Publikationen
FH I	EFC12492	[37]	[47-49]	-
FH II	R727-CL-1112	[38]	[50-53]	-
HIGH FH	EFC12732	[39]	[54-56]	-
COMBO I	EFC11568	[40]	[57, 58]	[89]
LONG TERM	LTS11717	[42]	[63-66]	[26]
COMBO II	EFC11569	[41]	[59-62]	[90]
OPTIONS I	R727-CL-1110	[43]	[67-71]	[91]
OPTIONS II	R727-CL-1118	[44]	[72-76]	-
CHOICE I ³⁹	R727-CL-1308	[92, 93]	[77-80]	-

³⁹ Die Studie ODYSSEY CHOICE I war nicht Teil der Zulassungsunterlagen von Alirocumab. Die Studie endete im Mai 2015 und die Ergebnisse wurden bisher nicht publiziert. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegt kein abschließender Studienbericht vor, sondern lediglich ein Kurzbericht der wichtigsten Ergebnisse (Key Results Memo). Aus den obigen Gründen wird die Studie CHOICE I nicht zur Bewertung herangezogen. Die Darstellung der bislang verfügbaren Daten von CHOICE I erfolgt gesondert in Anhang 4-G.

4.7 Referenzliste

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

1. Sanofi-Aventis Group (2015): Praluent® 75 mg / 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen / Fertigspritze; Fachinformation. Stand: September 2015.
2. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. (2011): ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*; 217(1):3-46.
3. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. (2012): European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European heart journal*; 33(13):1635-701.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-017.
5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2012): Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. URL: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Fettstoffwechselstoerungen.pdf>.
6. European Medicines Agency (2014): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders [Zugriff: 16.09.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/01/WC500159540.pdf.
7. Schulz R, Schluter KD, Laufs U (2015): Molecular and cellular function of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). *Basic research in cardiology*; 110(2):4.
8. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) (2002): Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*; 106(25):3143-421.
9. Wong ND (2014): Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. *Nature reviews Cardiology*; 11(5):276-89.
10. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD (2015): Effect of Naturally Random Allocation to Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol on the Risk of Coronary Heart Disease Mediated by Polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or Both: A 2 x 2 Factorial Mendelian Randomization Study. *Journal of the American College of Cardiology*; 65(15):1552-61.
11. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. (2012): Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *Journal of the American College of Cardiology*; 60(25):2631-9.

12. Linsel-Nitschke P, Gotz A, Erdmann J, Braenne I, Braund P, Hengstenberg C, et al. (2008): Lifelong reduction of LDL-cholesterol related to a common variant in the LDL-receptor gene decreases the risk of coronary artery disease--a Mendelian Randomisation study. *PloS one*; 3(8):e2986.
13. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. (2010): Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*; 376(9753):1670-81.
14. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. (2005): Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*; 366(9493):1267-78.
15. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. (2008): Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*; 371(9607):117-25.
16. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. (2012): The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*; 380(9841):581-90.
17. Thavandiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK (2006): Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*; 166(21):2307-13.
18. Manktelow BN, Potter JF (2009): Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. *The Cochrane database of systematic reviews*; (3):Cd002091.
19. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. (2012): Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *Jama*; 307(12):1302-9.
20. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencu P, Pedersen TR, et al. (2014): Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *Journal of the American College of Cardiology*; 64(5):485-94.
21. Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, Edmondson AC, Stylianou IM, Koseki M, et al. (2010): Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature*; 466(7307):707-13.
22. Klose G, Laufs U, Marz W, Windler E (2014): Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. *Deutsches Arzteblatt international*; 111(31-32):523-9.
23. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. (2003): Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nature genetics*; 34(2):154-6.
24. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, Drenos F, Lanktree MB, Nelson CP, et al. (2015): Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *European heart journal*; 36(9):539-50.
25. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, et al. (2015): Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine*; 163(1):40-51.

26. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. (2015): Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *The New England journal of medicine*; 372(16):1489-99.
27. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. (2015): Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *The New England journal of medicine*; 372(16):1500-9.
28. Sanofi (2015): Nichtlineare Regressionen, Modellanpassungen der CTTC-Analyse 2005.
29. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, et al. (2011): Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *The New England journal of medicine*; 365(22):2078-87.
30. Gao WQ, Feng QZ, Li YF, Li YX, Huang Y, Chen YM, et al. (2014): Systematic study of the effects of lowering low-density lipoprotein-cholesterol on regression of coronary atherosclerotic plaques using intravascular ultrasound. *BMC cardiovascular disorders*; 14:60.
31. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. (2015): Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *The New England journal of medicine*; 372(25):2387-97.
32. Jarcho JA, Keaney JF, Jr. (2015): Proof That Lower Is Better--LDL Cholesterol and IMPROVE-IT. *The New England journal of medicine*; 372(25):2448-50.
33. Sanofi (2015): Nichtlineare Regressionen, Modellanpassungen der CTTC-Analyse 2005, inklusive IMPROVE-IT und OSLER-1/-2.
34. Buchwald H, Varco RL, Matts JP, Long JM, Fitch LL, Campbell GS, et al. (1990): Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *The New England journal of medicine*; 323(14):946-55.
35. Buchwald H, Varco RL, Boen JR, Williams SE, Hansen BJ, Campos CT, et al. (1998): Effective lipid modification by partial ileal bypass reduced long-term coronary heart disease mortality and morbidity: five-year posttrial follow-up report from the POSCH. Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias. *Archives of internal medicine*; 158(11):1253-61.
36. Paul Ehrlich Institut (2015): Beteiligung des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) an der Beratung des G-BA zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen (entsprechend § 8 Abs. 1 AM-NutzenV) - Vorgangsnummer: 2015-B-017.
37. Ginsberg H (2015): Clinical Study Report (Second-Step Final Analysis): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid-Modifying Therapy , Study Number: EFC12492–Week 78, Study Name: ODYSSEY FH I
38. Gipe D (2014): Clinical Study Report (First-Step Analysis): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled with Their Lipid-Modifying Therapy, Protocol Number: R727-CL-1112 (ODYSSEY FH II).
39. Stros E (2015): Clinical Study Report (Second-Step Final Analysis): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and

- Safety of SAR236553/REGN727 in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C higher or equal to 160 mg/dL with Their Lipid-Modifying Therapy , Study Number: EFC12732-week 78, Study Name: ODYSSEY HIGH FH
40. Kereiakes D (2014): Clinical Study Report: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid-Modifying Therapy, Study Number: EFC11568, Study Name: ODYSSEY COMBO I
 41. Cariou B (2014): Clinical Study Report (First-Step Analysis): A Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 Versus Ezetimibe in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Statin Therapy, Study Number: EFC11569, Study Name: ODYSSEY Combo II
 42. Raal FJ (2015): Clinical Study Report (Second-Step Final Analysis): Long-term safety and tolerability of REGN727/SAR236553 in high cardiovascular risk patients with hypercholesterolemia not adequately controlled with their lipid modifying therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, STUDY NUMBER: LTS11717-WEEK 78, STUDY NAME: ODYSSEY LONG TERM
 43. Donahue S (2014): Clinical Study Report: A Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of Alirocumab Added on to Atorvastatin Versus Ezetimibe Added on to Atorvastatin Versus Atorvastatin Dose Increase Versus Switch to Rosuvastatin in Patients Who Are Not Controlled on Atorvastatin, Protocol Number: R727-CL-1110 (ODYSSEY OPTIONS I)
 44. Donahue S (2014): Clinical Study Report: A Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of REGN727 Added on to Rosuvastatin versus Ezetimib Added on to Rosuvastatin versus Rosuvastatin dose Increase in Patients Who Are Not Controlled on Rosuvastatin, Protocol Number: R727-CL-1118 (ODYSSEY OPTIONS II)
 45. Higgins JPT and Green S (editors) (2011): Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 The Cochrane Collaboration. [Zugriff: 15.07.2015]. URL: www.cochrane-handbook.org.
 46. Sanofi (2015): Post-hoc Analysen für die Nutzenbewertung.
 47. Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2012): Efc12492|U1111-1121-4275|2011-005109-56 - Efficacy and Safety of Alirocumab (SAR236553/REGN727) Versus Placebo on Top of Lipid-Modifying Therapy in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid-Modifying Therapy (NCT01623115). Stand des Eintrags: 06.03.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01623115>
 48. Sanofi-Aventis (2012): Efc12492 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not Adequat (2011-005109-56). Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005109-56
 49. Sanofi-Aventis (2012): U1111-1121-4275;2011-005109-56;Efc12492 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid-Modifying

- Therapy (NCT01623115). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01623115>
50. Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2012): R727-CI-1112 - Study of Alirocumab (REGN727/ SAR236553) in Patients With heFH (Heterozygous Familial Hypercholesterolemia) Who Are Not Adequately Controlled With Their LMT (Lipid-Modifying Therapy) (NCT01709500). Stand des Eintrags: 24.01.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709500>
 51. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2012): R727-CI-1112 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of REGN727/SAR236553 in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled with their Lipid-Modifying Therapy (2012-001222-95). Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001222-95
 52. Regeneron Pharmaceuticals (2012): R727-CI-1112 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of REGN727/SAR236553 in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid-Modifying Therapy (NCT01709500). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01709500>
 53. Regeneron Pharmaceuticals (2012): R727-CI-1112;105574 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of REGN727/SAR236553 in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled with Their Lipid-Modifying Therapy - Odyssey FH II (EUCTR2012-001222-95-GB). Stand des Eintrags: 04.08.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001222-95
 54. Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2012): Efc12732|U1111-1128-5459|2012-001096-37 - Efficacy and Safety of Alirocumab (SAR236553/REGN727) Versus Placebo on Top of Lipid-Modifying Therapy in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (ODYSSEY High FH) (NCT01617655). Stand des Eintrags: 06.03.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01617655>
 55. Sanofi-Aventis (2012): Efc12732 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553 (REGN727) in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C higher or equal to 160 mg/dL with Their Lipid-Modifying Therapy (2012-001096-37). Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001096-37
 56. Sanofi-Aventis (2012): U1111-1128-5459;2012-001096-37;Efc12732 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C Higher or Equal to 160mg/dL With Their Lipid-Modifying Therapy (NCT01617655). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01617655>
 57. Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2012): Efc11568|U1111-1121-4356 - Efficacy and Safety of Alirocumab (SAR236553/REGN727) Versus Placebo on Top of Lipid-Modifying Therapy in Patients With High Cardiovascular Risk and Hypercholesterolemia (ODYSSEY Combo I) (NCT01644175). Stand des Eintrags: 09.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644175>

58. Sanofi-Aventis (2012): U1111-1121-4356;Efc11568 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid-Modifying Therapy (NCT01644175). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01644175>
59. Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2012): Efc11569|U1111-1121-4315|2011-004130-34 - Efficacy and Safety of Alirocumab (SAR236553/REGN727) Versus Ezetimibe on Top of Statin in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia (ODYSSEY Combo II) (NCT01644188). Stand des Eintrags: 25.06.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644188>
60. Sanofi-Aventis (2012): Efc11569 - A Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 Versus Ezetimibe in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled with Their Statin Therapy (2011-004130-34). Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004130-34
61. Sanofi-Aventis (2012): U1111-1121-4315;2011-004130-34;Efc11569 - A Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 Versus Ezetimibe in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Statin Therapy (NCT01644188). Stand des Eintrags: 03.08.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01644188>
62. Sanofi-Aventis (2011): EFC11569 - A Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 Versus Ezetimibe in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Statin Therapy (2011-004130-34). Zugriff: 06.10.2015. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>
63. Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2012): Lts11717|2011-002806-59|U1111-1121-3928 - Long-term Safety and Tolerability of Alirocumab (SAR236553/REGN727) Versus Placebo on Top of Lipid-Modifying Therapy in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia (ODYSSEY Long Term) (NCT01507831). Stand des Eintrags: 23.12.2014. Zugriff: 06.10.2015. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01507831>
64. Sanofi-Aventis (2012): Lts11717 - Long-term safety and tolerability of REGN727 SAR236553 in high cardiovascular risk patients with hypercholesterolemia not adequately controlled with their lipid modifying therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (2011-002806-59). Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002806-59
65. Sanofi-Aventis (2012): 2011-002806-59;U1111-1121-3928;Lts11717 - Long-term Safety and Tolerability of SAR236553 (REGN727) in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid Modifying Therapy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study (NCT01507831). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01507831>

66. Sanofi-Aventis (2011): LTS11717 - Long-term safety and tolerability of SAR236553 (REGN727) in High Cardiovascular Risk Patients with Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled with Their Lipid Modifying Therapy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study (2011-002806-59). Zugriff: 06.10.2015. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>
67. Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2012): R727-CI-1110 - Study of the Efficacy and Safety of REGN727 (SAR236553) in Combination With Other Lipid-modifying Treatments (LMT) (NCT01730040). Stand des Eintrags: 29.07.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01730040>
68. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2013): R727-CI-1110 - A Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of REGN727 Added-on to Atorvastatin versus Ezetimibe Added-on to Atorvastatin versus Atorvastatin Dose Increase versus Switch to Rosuvastatin in Patients who are not Controlled on Atorvastatin (2012-002344-24). Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002344-24
69. Regeneron Pharmaceuticals (2012): R727-CI-1110 - A Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of REGN727 Added-on to Atorvastatin Versus Ezetimibe Added-on to Atorvastatin Versus Atorvastatin Dose Increase Versus Switch to Rosuvastatin in Patients Who Are Not Controlled on Atorvastatin (NCT01730040). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01730040>
70. Regeneron Pharmaceuticals (2012): R727-CI-1110;105574 - A Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of REGN727 Added-on to Atorvastatin versus Ezetimibe Added-on to Atorvastatin versus Atorvastatin Dose Increase versus Switch to Rosuvastatin in Patients Who are Not Controlled on Atorvastatin - Odyssey Options I (EUCTR2012-002344-24-DE). Stand des Eintrags: 27.10.2014. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002344-24
71. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2012): R727-CL-1110 - A Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of REGN727 Added-on to Atorvastatin versus Ezetimibe Added-on to Atorvastatin versus Atorvastatin Dose Increase versus Switch to Rosuvastatin in Patients Who are Not Controlled on Atorvastatin (2012-002344-24). Zugriff: 06.10.2015. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>
72. Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2012): R727-CI-1118 - Study of Alirocumab (REGN727/SAR236553) added-on to Rosuvastatin Versus Other Lipid Modifying Treatments (LMT) (NCT01730053). Stand des Eintrags: 24.01.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01730053>
73. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2012): R727-CI-1118 - A Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of REGN727 Added-on to Rosuvastatin versus Ezetimibe Added-on to Rosuvastatin versus Rosuvastatin Dose Increase in Patients Who are Not Controlled on Rosuvastatin (2012-002333-11). Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002333-11
74. Regeneron Pharmaceuticals (2012): R727-CI-1118 - A Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of REGN727 Added-on to Rosuvastatin Versus Ezetimibe Added-on to Rosuvastatin Versus Rosuvastatin Dose Increase in Patients

- Who Are Not Controlled on Rosuvastatin (NCT01730053). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01730053>
75. Regeneron Pharmaceuticals (2012): R727-CI-1118;105574 - A Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of REGN727 Added-on to Rosuvastatin versus Ezetimibe Added-on to Rosuvastatin versus Rosuvastatin Dose Increase in Patients Who are Not Controlled on Rosuvastatin - Odyssey Options II (EUCTR2012-002333-11-DE). Stand des Eintrags: 27.10.2014. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002333-11
76. Regeneron Pharmaceuticals Inc (2012): R727-CL-1118 - A Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of REGN727 Added-on to Rosuvastatin versus Ezetimibe Added-on to Rosuvastatin versus Rosuvastatin Dose Increase in Patients Who are Not Controlled on Rosuvastatin (2012-002333-11). Zugriff: 06.10.2015. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>
77. Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2013): R727-CI-1308 - Study to Evaluate the Efficacy and Safety of an Every Four Weeks Treatment Regimen of Alirocumab (REGN727/ SAR236553) in Patients With Primary Hypercholesterolemia (ODYSSEY CHOICE 1) (NCT01926782). Stand des Eintrags: 05.06.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01926782>
78. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2013): R727-CI-1308 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of an Every Four Weeks Treatment Regimen of Alirocumab in Patients with Primary Hypercholesterolemia (2013-002343-29). Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002343-29
79. Regeneron Pharmaceuticals (2013): R727-CI-1308 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of an Every Four Weeks Treatment Regimen of Alirocumab in Patients with Primary Hypercholesterolemia - ODYSSEY CHOICE (EUCTR2013-002343-29-GB). Stand des Eintrags: 04.08.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002343-29
80. Regeneron Pharmaceuticals (2013): R727-CI-1308 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of an Every Four Weeks Treatment Regimen of Alirocumab in Patients With Primary Hypercholesterolemia (NCT01926782). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01926782>
81. Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2012): Efc11570|2011-005698-21|U1111-1127-4323 - ODYSSEY Outcomes: Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab SAR236553 (REGN727) (NCT01663402). Stand des Eintrags: 16.09.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01663402>
82. Sanofi-Aventis (2012): Efc11570 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of Alirocumab (SAR236553/REGN727) on the Occurrence of Cardiovascular Events in Patients Who Have Recently Experienced an Acute Coronary Syndrome (2011-005698-21). Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005698-21

83. Sanofi-Aventis (2012): 2011-005698-21;U1111-1127-4323;Efc11570 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of Alirocumab (SAR236553/REGN727) on the Occurrence of Cardiovascular Events in Patients Who Have Recently Experienced an Acute Coronary Syndrome (NCT01663402). Stand des Eintrags: 28.09.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01663402>
84. Sanofi-Aventis (2011): EFC115750 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of Alirocumab (SAR236553/REGN727) on the Occurrence of Cardiovascular Events in Patients Who Have Recently Experienced an Acute Coronary Syndrome (2011-005698-21). Zugriff: 06.10.2015. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>
85. Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2014): Efc13672|U1111-1115-7486 - Efficacy and Safety Evaluation of Alirocumab in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia on Lipid Modifying Therapy (NCT02107898). Stand des Eintrags: 23.09.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02107898>
86. Sanofi-Aventis (2014): U1111-1115-7486;Efc13672 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid Modifying Therapy (NCT02107898). Stand des Eintrags: 06.10.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02107898>
87. Sanofi (2014): Efc14074|U1111-1157-3294 - Evaluation of Alirocumab in Addition to Lipid-Modifying Therapy in Patients With High Cardiovascular Risk and Hypercholesterolemia in South Korea and Taiwan (NCT02289963). Stand des Eintrags: 10.09.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02289963>
88. Sanofi-Aventis (2014): U1111-1157-3294;Efc14074 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid-Modifying Therapy in South Korea and Taiwan (NCT02289963). Stand des Eintrags: 21.09.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02289963>
89. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, et al. (2015): Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J*; 169(6):906-15.e13.
90. Cannon CP, Cariou B, Blom D, McKenney JM, Lorenzato C, Pordy R, et al. (2015): Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *European heart journal*; 36(19):1186-94.
91. Bays H, Gaudet D, Weiss R, Ruiz JL, Watts GF, Gouni-Berthold I, et al. (2015): Alirocumab as Add-on To Atorvastatin Versus Other Lipid Treatment Strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*:jc20151520.

92. Dill L (2015): Final Analysis Key Results Memo: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of an Every Four Weeks Treatment Regimen of REGN727 in Patients with Primary Hypercholesterolemia. Protocol Number: R727-CL-1308
93. Spring S (2014): First Step Analysis Key Results Memo: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of an Every Four Weeks Treatment Regimen of REGN727 in Patients with Primary Hypercholesterolemia, Protocol Number: R727-CL-1308.
94. Schwabe U, Paffrath D (2014): Lipidsenkende Mittel. In: Arzneimittelverordnungsreport 2014. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 733-42.
95. Cohen J (1988): The t Test for Means. Chapter 2. In: Statistical power analysis for the behavioral sciences (2nd ed) Hillsdale, NJ, Lawrence Erlbaum Associates. S. 19-74.
96. Rosenthal JA (1996): Qualitative descriptors of strength of association and effect size. Journal of Social Service Research; 21(4):37-59.
97. Sanofi Group (2014): 2.7.4 Summary of Clinical Safety (Hypercholesterolemia) Alirocumab (SAR236553/REGN727).
98. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015): Allgemeine Methoden - Version 4.2. Stand: 22.04.2015 [Zugriff: 27.05.2015]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
99. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA; 94(4):451-5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ⁴⁰] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

⁴⁰ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden ArzneimittelTabelle 4-84: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE⁴¹

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	14.10.2015	
Zeitsegment	1974 to 2015 October 13	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [99]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	random*.tw.	1.030.843
2	placebo*.mp.	361.928
3	double-blind*.tw.	162.033
4	1 OR 2 OR 3	1.256.249
5	exp alirocumab/	268
6	alirocumab.mp.	277
7	SAR236553.mp.	42
8	REGN727.mp.	49
9	praluent.mp.	8
10	5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9	292
11	4 AND 10	152

⁴¹ Wortvariationen von alirocumab und praluent (überprüft mittels Trunkierung) führten nicht zu weiteren Treffern.

Tabelle 4-85: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE⁴²

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid MEDLINE(R) 1946 to present; Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations; Ovid MEDLINE(R) Daily Update	
Datum der Suche	14.10.2015	
Zeitsegment	1946 to 2015 October 13	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [99]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	randomized controlled trial.pt.	414.057
2	randomized.mp.	635.239
3	placebo.mp.	174.331
4	1 OR 2 OR 3	687.956
5	alirocumab.mp.	67
6	SAR236553.mp.	19
7	REGN727.mp.	23
8	praluent.mp.	1
9	5 OR 6 OR 7 OR 8	79
10	4 AND 9	27

Tabelle 4-86: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane⁴¹

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

⁴² Wortvariationen von alirocumab und praluent (überprüft mittels Trunkierung) führten nicht zu weiteren Treffern.

Die bibliografische Literaturrecherche ergab insgesamt 211 Treffer, davon waren 63 Dubletten. Die verbleibenden 148 Treffer wurden anhand von Titel und Abstract gescreent. 144 Treffer wurden als nicht relevant ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Flussdiagramm in 4.3.1.1.2). Die verbleibenden vier Publikationen, die vier Einzelstudien (COMBO I, COMBO II, OPTIONS I und LONG TERM) entsprechen, wurden nach Volltextsichtung als relevant eingestuft.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

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

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

Tabelle 4-87: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern

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

Die Suche in clinicaltrials.gov ergab 35 Treffer. Darunter waren 11 Phase-I-Studien, die aufgrund des Studiendesigns und des Anwendungsgebiets ausgeschlossen wurden. Bei den verbleibenden 24 Studien handelt es sich um die Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die in Tabelle 4-4 aufgelistet sind. Darunter sind 6 Phase-II-Studien (DFI11565, CL-1003, DFI12361, DFI11566, CL-1032, CL-1018), diese wurden aufgrund zu kurzer Studiendauer oder unpassendem Studiendesign ausgeschlossen (vgl. Tabelle 4-88). Von den verbleibenden 18 Phase-III-Studien wurden 12 Studien als relevante Studien eingeschlossen: FH I, FH II, HIGH FH, COMBO I, COMBO II, LONG TERM, CHOICE I, OPTIONS I, OPTIONS II, OUTCOMES, EFC13672 sowie EFC14074 (vgl. Tabelle 4-6). Bei

den Studien OUTCOMES, EFC13672 sowie EFC14074 handelt es sich um laufende Studien, so dass diese nicht im relevanten Studienpool in Tabelle 4-7 aufgeführt wurden. Die Studie CHOICE I wurde als relevante Studie in den Studienpool aufgenommen, wurde jedoch nicht zur Bewertung herangezogen, da zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung kein vollständiger Studienbericht vorlag und die Studie nicht Teil der Zulassungsunterlagen war. Insgesamt wurden somit 9 Phase-III-Studien ausgeschlossen: ALTERNATIVE, MONO, CHOICE II, OUTCOMES, ESCAPE, OLE, EFC13672, LPS14245 und EFC14074 (Ausschlussgründe vgl. Tabelle 4-88).

Die Suche im EU-CTR ergab 16 Treffer. Es handelt sich dabei ausnahmslos um Studien, die bereits durch die Suche in clinicaltrials.gov identifiziert wurden. Davon waren 9 Treffer relevant (davon ein Treffer der laufenden Studie OUTCOMES, die nicht in den relevanten Studienpool in Tabelle 4-7 aufgenommen wurde). Alle ausgeschlossenen Studien sind in Tabelle 4-88 aufgeführt.

Die Suche im ICTRP Search Portal ergab 44 Treffer. Es handelt sich dabei ausnahmslos um Studien, die bereits durch die Suche in clinicaltrials.gov identifiziert wurden. Acht Studien waren mit zwei Einträgen registriert, woraus sich die höhere Trefferzahl im Vergleich zu clinicaltrials.gov ergibt. Insgesamt waren 17 Treffer (5 Studien mit zwei Einträgen) relevant. Davon waren 4 Treffer der laufenden Studien OUTCOMES (zwei Einträge), EFC13672 sowie EFC14074, die nicht in den relevanten Studienpool in Tabelle 4-7 aufgeführt wurden. Alle ausgeschlossenen Studien sind in Tabelle 4-88 aufgeführt.

Die Suche bei PharmNet.Bund ergab 6 Treffer. Es handelt sich dabei ausnahmslos um Studien, die bereits durch die Suche in clinicaltrials.gov identifiziert wurden. Davon waren 5 Treffer relevant (davon ein Treffer der laufenden Studie OUTCOMES, die nicht in den relevanten Studienpool in Tabelle 4-7 aufgenommen wurde). Alle ausgeschlossenen Studien sind in Tabelle 4-88 aufgeführt.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

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

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

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

Es wurden keine im Volltext gesichteten Dokumente ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

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

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

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

Tabelle 4-88: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov</i>		
Phase-III-Studien		
1	ALTERNATIVE Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2012): R727-CI-1119 - Study of Alirocumab (REGN727/ SAR236553) in Patients With Primary Hypercholesterolemia and Moderate, High, or Very High Cardiovascular (CV) Risk, Who Are Intolerant to Statins (Odyssey Alternative) (NCT01709513). Stand des Eintrags: 29.07.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709513	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Statin als Hintergrundtherapie)
2	MONO Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2012): Efc11716 U1111-1124-1167 - Efficacy and Safety of Alirocumab SAR236553 (REGN727) Versus Ezetimibe in Patients With Hypercholesterolemia (NCT01644474). Stand des Eintrags: 07.07.2014. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644474	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Statin als Hintergrundtherapie)
3	CHOICE II Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2013): Efc13786 2013-002659-14 U1111-1146-3517 - Phase III Study To Evaluate Alirocumab in Patients With Hypercholesterolemia Not Treated With a Statin (ODYSSEY CHOICE II) (NCT02023879). Stand des Eintrags: 17.07.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023879	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Statin als Hintergrundtherapie)
4	OUTCOMES Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2012): Efc11570 2011-005698-21 U1111-1127-4323 - ODYSSEY Outcomes: Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab SAR236553 (REGN727) (NCT01663402). Stand des Eintrags: 24.09.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01663402	A7 (laufende Studie, keine Volltextpublikation verfügbar)
5	ESCAPE Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2015): R727-CI-1216 - Study of Alirocumab (REGN727/SAR236553) in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH) Undergoing Low-density Lipoprotein (LDL) Apheresis Therapy (NCT02326220). Stand des Eintrags: 06.04.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02326220	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
6	OLE Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2013): Lts13463 2013-002572-40 U1111-1143-3810 - Open Label Study of Long Term Safety Evaluation of Alirocumab (NCT01954394). Stand des Eintrags: 21.08.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01954394	A5 (keine RCT)
7	EFC13672 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2014): Efc13672 U1111-1115-7486 - Efficacy and Safety Evaluation of Alirocumab in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia on Lipid Modifying Therapy (NCT02107898). Stand des Eintrags: 23.09.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02107898	A7 (laufende Studie, keine Volltextpublikation verfügbar)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02107898	
8	LPS14245 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2015): Lps14245 2015-000620-28 U1111-1163-0984 - Safety, Tolerability, and Effect of Alirocumab in High Cardiovascular Risk Patients With Severe Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Conventional Lipid-modifying Therapies (NCT02476006). Stand des Eintrags: 26.06.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476006	A5 (keine RCT)
9	EFC14074 Sanofi (2014): Efc14074 U1111-1157-3294 - Evaluation of Alirocumab in Addition to Lipid-Modifying Therapy in Patients With High Cardiovascular Risk and Hypercholesterolemia in South Korea and Taiwan (NCT02289963). Stand des Eintrags: 05.08.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02289963	A7 (laufende Studie, keine Volltextpublikation verfügbar)
Phase-II-Studien		
10	DFI11565 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2011): Dfi11565 U1111-1116-5252 - Efficacy and Safety Evaluation of Alirocumab (SAR236553/REGN727) in Patients With Primary Hypercholesterolemia and LDL-cholesterol on Stable Atorvastatin Therapy (NCT01288443). Stand des Eintrags: 21.08.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01288443	A6 (Studiendauer < 6 Monate)
11	CL-1003 Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2011): R727-CI-1003 - Study of the Safety and Efficacy of REGN727(SAR236553) in Patients With HeFH Hypercholesterolemia (NCT01266876). Stand des Eintrags: 20.08.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01266876	A6 (Studiendauer < 6 Monate)
12	DFI12361 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2013): Dfi12361 U1111-1134-4749 - Efficacy and Safety Evaluation of Alirocumab (SAR236553/REGN727) in Patients With Primary Hypercholesterolemia on Stable Atorvastatin Therapy (NCT01812707). Stand des Eintrags: 21.08.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01812707	A6 (Studiendauer < 6 Monate)
13	DFI11566 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2011): Dfi11566 U1111-1117-9994 - Evaluation of Alirocumab (SAR236553/REGN727) When Co-administered With Atorvastatin in Patients With Primary Hypercholesterolemia and LDL-cholesterol \geq 100 mg/dL (NCT01288469). Stand des Eintrags: 21.08.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01288469	A6 (Studiendauer < 6 Monate)
14	CL-1032 Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2012): R727-CI-1032 - Open-Label Extension of Study R727-CL-1003 to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of REGN727 (SAR236553) in Patients With Hypercholesterolemia (NCT01576484). Stand des Eintrags: 30.06.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01576484	A5 (Studie ist keine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie)
15	CL-1018 Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2012): R727-CI-1018 - A Study of Alirocumab (REGN727/SAR236553) in Patients With ADH and GOFm of the PCSK9 Gene or LOFm of the apoB Gene (NCT01604824). Stand des Eintrags: 24.01.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01604824	A6 (Studiendauer < 6 Monate)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01604824	
Phase-I-Studien		
16	NCT01785329 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2013): Bdr13362 2012-005005-40 U1111-1134-2618 - Pharmacokinetic of Alirocumab SAR236553 (REGN727) Administered Subcutaneously at 3 Different Injection Sites in Healthy Subjects (NCT01785329). Stand des Eintrags: 16.08.2013. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01785329	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
17	NCT01723735 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2012): Pkd12910 U1111-1131-3203 2012-003049-13 - Effect of Alirocumab SAR236553 (REGN727) Administered on Top of Ezetimibe or Fenofibrate on Lipid Profiles in Healthy Subjects (NCT01723735). Stand des Eintrags: 26.08.2014. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01723735	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
18	NCT01670734 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2012): Pop12671 2012-002292-33 U1111-1129-0248 - Pharmacokinetic and Tolerability of Alirocumab SAR236553 (REGN727) in Patients With Hepatic Impairment and in Healthy Subjects (NCT01670734). Stand des Eintrags: 27.06.2013. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01670734	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
19	NCT01443650 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2011): Pkd12275 U1111-1120-0670 - Injection Site Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics in Different Single-Dose Treatments of Alirocumab SAR236553 (REGN727) in Healthy Subjects (NCT01443650). Stand des Eintrags: 27.06.2013. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01443650	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
20	NCT01448239 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2011): Pkd12010 U1111-1118-2935 - Injection Site Tolerability, Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study After a Single Dose Subcutaneous Treatment of Alirocumab SAR236553 (REGN727) (NCT01448239). Stand des Eintrags: 27.06.2013. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01448239	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
21	NCT01448304 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2011): Pkd12011 U1111-1119-3056 - Study of the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Alirocumab SAR236553 (REGN727) (NCT01448304). Stand des Eintrags: 27.01.2013. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01448304	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
22	NCT01448317 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2011): Tdu12190 U1111-1118-1213 - Ascending Dose Study of the Safety and Tolerability of Alirocumab SAR236553 (REGN727) in Japanese Healthy Volunteers (NCT01448317). Stand des Eintrags: 27.06.2013. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01448317	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
23	NCT01959971 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2013): Pdy13670 U1111-1141-4567 - Effect of Alirocumab on Lipid Metabolism in Adults With Elevated LDL-Cholesterol (NCT01959971). Stand des Eintrags: 03.08.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959971	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
24	NCT01161082 Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2010): R727-CI-1001 - Ascending Multi-dose Study of REGN727(SAR236553) With and Without Concomitant Atorvastatin (NCT01161082). Stand des Eintrags: 24.01.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01161082	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
25	NCT01074372 Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2010): R727-CI-0904 - Ascending Dose Study of the Safety and Tolerability of REGN727 (SAR236553) in Healthy Volunteers (NCT01074372). Stand des Eintrags: 24.01.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01074372	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
26	NCT01026597 Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2009): R727-CI-0902 - Ascending Dose Study of the Safety and Tolerability of REGN727(SAR236553) in Healthy Volunteers (NCT01026597). Stand des Eintrags: 24.01.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01026597	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
ICTRP		
Phase-III-Studien		
1	ALTERNATIVE Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2012): R727-CI-1119 - A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of REGN727/SAR236553 in Patients With Primary Hypercholesterolemia Who Are Intolerant to Statins (NCT01709513). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01709513	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Statin als Hintergrundtherapie)
2	ALTERNATIVE Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2013): R727-CI-1119;105574 - A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of REGN727/SAR236553 in Patients with Primary Hypercholesterolemia Who are Intolerant to Statins - Odyssey - Alternative (EUCTR2012-001221-27-NO). Stand des Eintrags: 15.07.2013. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001221-27	
3	MONO Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2012): U1111-1124-1167;Efc11716 - A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy And Safety of SAR236553/REGN727 Over 24 Weeks in Patients With Hypercholesterolemia (NCT01644474). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01644474	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Statin als Hintergrundtherapie)
4	MONO Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2012): Efc11716 - A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 over 24 weeks in Patients with Hypercholesterolemia (EUCTR2011-001424-38-BE). Stand des Eintrags: 07.10.2014. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001424-38	
5	CHOICE II Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2013): Efc13786 - A Randomized,	A2 (Intervention nicht

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Evaluating the Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Primary Hypercholesterolemia Not Treated With a Statin - ODYSSEY CHOICE II (EUCTR2013-002659-14-BE). Stand des Eintrags: 17.08.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002659-14	wie definiert, kein Statin als Hintergrundtherapie)
6	OUTCOMES Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2012): 2011-005698-21;U1111-1127-4323;Efc11570 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of Alirocumab (SAR236553/REGN727) on the Occurrence of Cardiovascular Events in Patients Who Have Recently Experienced an Acute Coronary Syndrome (NCT01663402). Stand des Eintrags: 06.10.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01663402	A7 (laufende Studie, keine Volltextpublikation verfügbar)
7	OUTCOMES Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2013): Efc11570 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of SAR236553/REGN727 on the Occurrence of Cardiovascular Events in Patients Who Have Recently Experienced an Acute Coronary Syndrome (SLCTR/2013/034). Stand des Eintrags: 13.10.2015. Zugriff: 22.10.2015. URL: http://trials.slctr.lk/trials/202	
8	ESCAPE Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2014): R727-CI-121601 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Undergoing Lipid Apheresis Therapy - ODYSSEY ESCAPE (EUCTR2014-001917-20-DE). Stand des Eintrags: 14.09.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001917-20	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
9	ESCAPE Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2014): R727-CI-1216 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Undergoing Lipid Apheresis Therapy (NCT02326220). Stand des Eintrags: 20.04.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02326220	
10	OLE Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2013): 2013-002572-40;U1111-1143-3810;Lts13463 - Open-Label Extension Study of EFC12492, R727-CL-1112, EFC12732 and LTS11717 Studies to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Alirocumab in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (NCT01954394). Stand des Eintrags: 31.08.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01954394	A5 (keine RCT)
11	EFC13672 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2014): U1111-1115-7486;Efc13672 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid Modifying Therapy (NCT02107898). Stand des Eintrags: 06.10.2015. Zugriff:	A7 (keine Volltextpublikation verfügbar, laufende Studie)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02107898	
12	LPS14245 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2015): 2015-000620-28;U1111-1163-0984;Lps14245 - A Multi-country, Multicenter, Single-arm, Open-label Study to Document the Safety, Tolerability and Effect of Alirocumab on Atherogenic Lipoproteins in High Cardio-vascular Risk Patients With Severe Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Conventional Lipid-modifying Therapies (NCT02476006). Stand des Eintrags: 21.09.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02476006	A5 (keine RCT)
13	EFC14074 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2014): U1111-1157-3294;Efc14074 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid-Modifying Therapy in South Korea and Taiwan (NCT02289963). Stand des Eintrags: 19.10.2015. Zugriff: 22.10.2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02289963	A7 (keine Volltextpublikation verfügbar, laufende Studie)
Phase-II-Studien		
14	DFI11565 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2011): U1111-1116-5252;Dfi11565 - A Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Five Doses and Two Dose Regimens of SAR236553 Over 12 Weeks in Patients With Primary Hypercholesterolemia and LDL-cholesterol = 100 mg/dL (= 2.59 mmol/L) on Ongoing Stable Atorvastatin Therapy (NCT01288443). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01288443	A6 (Studiendauer < 6 Monate)
15	CL-1003 Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2010): R727-CL-1003 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 12-Week Study of the Safety and Efficacy of REGN727 in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (NCT01266876). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01266876	A6 (Studiendauer < 6 Monate)
16	DFI12361 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2013): U1111-1134-4749;Dfi12361 - A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Three Doses of SAR236553 (REGN727) Over 12 Weeks in Patients With Primary Hypercholesterolemia and LDL-cholesterol =100 mg/dL (=2.59 mmol/L) on Ongoing Stable Atorvastatin Therapy (NCT01812707). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01812707	A6 (Studiendauer < 6 Monate)
17	DFI11566 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2011): U1111-1117-9994;Dfi11566 - A Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Fixed Dose/Dose Regimen, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of SAR236553 When Co-administered With 80 mg of Atorvastatin Over 8 Weeks in Patients With Primary Hypercholesterolemia and LDL-cholesterol = 100 mg/dL (=2.59 mmol/L) on Atorvastatin 10 mg (NCT01288469). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01288469	A6 (Studiendauer < 6 Monate)
18	CL-1032	A5

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2012): R727-CI-1032 - A Phase 2, Open-Label Extension of Study R727-CL-1003 to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of REGN727 Administered by Subcutaneous Injection in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (NCT01576484). Stand des Eintrags: 03.08.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01576484	(Studie ist keine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie)
19	CL-1018 Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2012): R727-CI-1018 - A Phase 2 Pilot Study With a Randomized Double-Blind Treatment Phase to Evaluate the Pharmacodynamics and Safety of Alirocumab in Patients With Autosomal Dominant Hypercholesterolemia and Gain-of-Function Mutations in 1 or Both Alleles of the PCSK9 Gene or Loss-of-Function Mutations in 1 or More Alleles of the Apolipoprotein B Gene (NCT01604824). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01604824	A6 (Studiendauer < 6 Monate)
20	CL-1018 Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2012): R727-CI-1018 - A Phase 2 Pilot Study with a Randomized Double-Blind Treatment Phase to Evaluate the Pharmacodynamics and Safety of REGN727 in Patients with Autosomal Dominant Hypercholesterolemia and Gain-of-Function Mutations in 1 or Both Alleles of the PCSK9 Gene (EUCTR2011-004308-39-FR). Stand des Eintrags: 10.07.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004308-39	
Phase-I-Studien		
21	NCT01785329 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2013): 2012-005005-40;U1111-1134-2618;Bdr13362 - A Randomized Study of the Relative Bioavailability, Pharmacodynamics, Safety of SAR236553 (REGN727) After Single Subcutaneous Administration at 3 Different Injection Sites in Healthy Subjects (NCT01785329). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01785329	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
22	NCT01723735 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2012): U1111-1131-3203;2012-003049-13;Pkd12910 - A Randomized, Partial Blind, 3 Parallel Groups Study of the Pharmacodynamic Profile of SAR236553 (REGN727) Administered as Multiple Subcutaneous Doses, Either Alone or on Top of Ezetimibe or Fenofibrate Administered as Multiple Oral Doses in Healthy Subjects (NCT01723735). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01723735	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
23	NCT01670734 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2012): 2012-002292-33;U1111-1129-0248;Pop12671 - An Open-Label, Pharmacokinetic and Tolerability Study of SAR236553/REGN727 Given as a Single SC Dose in Subjects With Mild and Moderate Hepatic Impairment, and in Matched Subjects With Normal Hepatic Function (NCT01670734). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01670734	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
24	NCT01443650 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2011): U1111-1120-0670;Pkd12275 - A Randomized Study to Evaluate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics After Different Single-Dose Subcutaneous Treatments of	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	SAR236553/REGN727 in Healthy Subjects (NCT01443650). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01443650	
25	NCT01448239 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2011): U1111-1118-2935;Pkd12010 - Injection Site Tolerability, Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study After a Single Dose Subcutaneous Treatment of Alirocumab SAR236553 (REGN727) (NCT01448239). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01448239	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
26	NCT01448304 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2011): U1111-1119-3056;Pkd12011 - Study of the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Alirocumab SAR236553 (REGN727) (NCT01448304). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01448304	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
27	NCT01448317 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2011): U1111-1118-1213;Tdu12190 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Single-Dose Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Subcutaneously Administered SAR236553 in Japanese Healthy Male Subjects (NCT01448317). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01448317	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
28	NCT01959971 Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2013): U1111-1141-4567;Pdy13670 - A Phase 1 Study of the Effects of Subcutaneous Doses of Alirocumab on Lipid and Lipoprotein Metabolism in Adults With Mildly Elevated LDL-Cholesterol (NCT01959971). Stand des Eintrags: 03.08.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01959971	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
29	NCT01161082 Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2010): R727-CI-1001 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Single to Multi-Dose Study of Safety, Tolerability, and Bioeffect of Subcutaneously Administered REGN727 in Patients With and Without Concomitant Atorvastatin (NCT01161082). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01161082	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
30	NCT01074372 Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2010): R727-CI-0904 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Single-Dose Study of the Safety, Tolerability and Bioeffect of Subcutaneously Administered REGN727 in Healthy Volunteers (NCT01074372). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01074372	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
31	NCT01026597 Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi (2009): R727-CI-0902 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending, Single-Dose Study of the Safety, Tolerability and Bioeffect of Intravenously Administered REGN727 in Healthy Volunteers (NCT01026597). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 06.10.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01026597	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert)
<i>EU-CTR</i>		

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
Phase-III-Studien		
1	<p>ALTERNATIVE</p> <p>Regeneron Pharmaceuticals (2012): R727-CI-1119 - A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of REGN727/SAR236553 in Patients with Primary Hypercholesterolemia Who are Intolerant to Statins (2012-001221-27). Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001221-27</p>	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Statin als Hintergrundtherapie)
2	<p>MONO</p> <p>Sanofi (2012): Efc11716 - A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 over 24 weeks in Patients with Hypercholesterolemia (2011-001424-38). Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001424-38</p>	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Statin als Hintergrundtherapie)
3	<p>CHOICE II</p> <p>Sanofi (2013): Efc13786 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Evaluating the Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Primary Hypercholesterolemia Not Treated With a Statin (2013-002659-14). Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002659-14</p>	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Statin als Hintergrundtherapie)
4	<p>OUTCOMES</p> <p>Sanofi (2012): Efc11570 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of Alirocumab (SAR236553/REGN727) on the Occurrence of Cardiovascular Events in Patients Who Have Recently Experienced an Acute Coronary Syndrome (2011-005698-21). Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005698-21</p>	A7 (laufende Studie, keine Volltextpublikation verfügbar)
5	<p>OLE</p> <p>Sanofi (2013): Lts13463 - Open-Label Extension Study of EFC12492, R727-CL-1112, EFC12732 and LTS11717 Studies to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterol (2013-002572-40). Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002572-40</p>	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
6	<p>LPS14245</p> <p>Sanofi (2015): Lps14245 - A Multi-Country, Multicenter, Single-Arm, Open-Label Study to Document the Safety, Tolerability and Effect of Alirocumab on atherogenic lipoproteins in High Cardio-Vascular Risk Patients With Sever (2015-000620-28). Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000620-28</p>	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
7	<p>ESCAPE</p> <p>Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2014): R727-CI-1216 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Undergoing Lipid Apheresis Therapy (2014-001917-20). Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001917-20</p>	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	search/search?query=eudract_number:2014-001917-20	
Phase-II-Studien		
8	CL-1018 Regeneron Pharmaceuticals (2012): R727-Cl-1018 - A Phase 2 Pilot Study with a Randomized Double-Blind Treatment Phase to Evaluate the Pharmacodynamics and Safety of REGN727 in Patients with Autosomal Dominant Hypercholesterolemia and Gain-of-Func (2011-004308-39). Zugriff: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004308-39	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
<i>PharmNet.Bund</i>		
Phase-III-Studien		
1	OUTCOMES Sanofi (2011): EFC115750 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of Alirocumab (SAR236553/REGN727) on the Occurrence of Cardiovascular Events in Patients Who Have Recently Experienced an Acute Coronary Syndrome (2011-005698-21). Zugriff: 06.10.2015. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)
2	ESCAPE Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals (2014): R727-CL-1216 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Undergoing Lipid Apheresis Therapy (2014-001917-20). Zugriff: 06.10.2015. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A3 (Vergleichstherapie nicht wie definiert)

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-89 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 4-89 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ODYSSEY FH I

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab bei HeFH-Patienten, die die für sie empfohlenen LDL-C-Zielwerte (70 mg/dl [1,81 mmol/l] für Patienten mit vorangegangener kardiovaskulärer Erkrankung bzw. 100 mg/dl [2,59 mmol/l] für Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung) mit ihrer bestehenden LMT nicht erreicht haben.</p> <p>Primäres Ziel:</p> <p>Untersuchung der LDL-C-Senkung nach 24-wöchiger Behandlung mit Alirocumab in Kombination mit einer maximal tolerierten Statindosis und mit oder ohne zusätzlicher LMT im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit HeFH.</p> <p>Hypothese:</p> <p>μ_0 und μ_1 sind die Mittelwerte der relativen Senkung des berechneten LDL-C nach 24 Wochen bei Patienten im Placebo- bzw. Alirocumab-Arm.</p> <p>Folgende Hypothese sollte getestet werden:</p> <p>$H_0: \mu_0 = \mu_1$ versus $H_1: \mu_0 \neq \mu_1$</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung des Effekts von 75 mg Alirocumab im Vergleich zu Placebo auf LDL-C nach 12-wöchiger Behandlung • Untersuchung des Effekts von 75 mg Alirocumab im Vergleich zu Placebo auf andere Lipidwerte (z.B. ApoB, non-HDL-C, Gesamtcholesterin, Lp(a), HDL-C, Triglyzeride und ApoA-1) • Untersuchung der Langzeitwirkung von Alirocumab auf LDL-C • Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Alirocumab • Untersuchung des Auftretens von anti-Alirocumab-Antikörpern (ADAs) • Bestimmung der PK von Alirocumab
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallelgruppen-Design, multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie Randomisierung im Verhältnis 2:1 (Alirocumab:Placebo)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Clinical Trial Protocol Amendment No. 5 (08-Feb-2013):</p> <p>Verlängerung des Zeitraums zwischen Screening Visite und Randomisierung von zwei auf drei Wochen (größere Flexibilität)</p> <p>Änderungen von Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA_{1c}-Grenzwert wurde von 8,5% auf 9% erhöht (bis zu diesem HbA_{1c}-Wert kann eine anti-diabetische Behandlung angepasst werden, ohne die Lipidwerte zu beeinflussen) • Formulierung geändert: „positiver HIV-Test“ (Anforderung der Gesundheitsbehörden) • „Patienten, die in anderen klinischen Studien mit Alirocumab oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>anderen PCSK9-Antikörpern behandelt wurden“ (Präzisierung bezüglich Teilnahme an anderen Studien)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laborbefunde: Hepatitis C-Test muss nicht bestätigt werden (Antikörpernachweis reicht aus, da der RIBA-Test nicht uneingeschränkt verfügbar ist) und wiederholte TSH-Messung wird erlaubt (aufgrund bekannter Variabilität der Messung) • Ergänzung: Hypersensitivität gegen „... oder einen Bestandteil der Arzneimittelzubereitung“ (Anforderung der Gesundheitsbehörden) • Verhütungsmittel muss während der gesamten Studiendauer und 10 Wochen nach der letzten Einnahme von Prüfpräparaten eingenommen werden (Präzisierung der Verhütungsdauer) <p>Clinical Trial Protocol Amendment No. 7 (26-Feb-2014): Änderungen bezüglich der statistischen Auswertung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die primäre Analyse der Wirksamkeit wird die ITT-Population untersucht (zusätzlich zur mITT-Population). • Verwendung eines MMRM-Ansatzes für den primären Endpunkt (anstelle ANCOVA) • Verwendung eines MMRM-Ansatzes für stetige sekundäre Endpunkte (anstelle ANCOVA) sowie einer logistischen Regression nach multipler Imputation für fehlende Werte für binäre sekundäre Endpunkte (anstelle exakter bedingter logistischer Regression)
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit HeFH*, deren LDL-C-Werte mit einer maximal tolerierten Statindosis** mit oder ohne weitere LMT nicht adäquat kontrolliert sind <p>*Die Diagnosestellung der HeFH muss entweder mittels Genotypisierung oder anhand klinischer Kriterien erfolgt sein. Die klinische Diagnose kann entweder basierend auf den Simon-Broome-Kriterien oder den Kriterien des WHO/Dutch Lipid Clinic Network Score gestellt worden sein.</p> <p>**Definition der maximal tolerierten Statindosis (jede der folgenden Optionen ist geeignet):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rosuvastatin 20 mg oder 40 mg täglich - Atorvastatin 40 mg oder 80 mg täglich - Simvastatin 80 mg täglich (seit mindestens einem Jahr) <p>Patienten, die mit keiner der oben genannten Statindosen behandelt werden können, sollten mit einer Statindosis behandelt werden, die vom Arzt für den Patienten als geeignet erachtet wird. Akzeptierte Gründe für geringere Statindosen: Nebenwirkungen, fortgeschrittenes Alter, niedriger BMI, regionale Praxis und Zulassung, Begleitmedikation, Komorbiditäten u.a.. Die Gründe müssen in der Patientenakte dokumentiert werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschriebene Einverständniserklärung <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten ohne HeFH-Diagnose nach Genotypisierung oder klinischen Kriterien • LDL-C <70 mg/dl (<1,81 mmol/l) zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -3) bei Patienten mit vorangegangener kardiovaskulärer Erkrankung (koronare Herzkrankheit, ischämischer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit)</p> <ul style="list-style-type: none"> • LDL-C <100 mg/dl (<2,59 mmol/l) zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -3) bei Patienten ohne bestehende kardiovaskuläre Erkrankung • Keine stabile LMT-Therapie (inklusive Statin) für mindestens vier Wochen und/oder Fenofibrat für mindestens sechs Wochen vor der Screening-Visite (Woche -3) und vom Screening bis zur Randomisierung • Einnahme eines anderen Statins als Simvastatin, Atorvastatin oder Rosuvastatin • Keine tägliche Einnahme von Simvastatin, Atorvastatin oder Rosuvastatin oder in einer nicht zugelassenen Dosierung • Tagesdosis über 80 mg Atorvastatin, 40 mg Rosuvastatin oder 40 mg Simvastatin (außer Patienten, die seit über einem Jahr mit 80 mg Simvastatin behandelt werden) • Einnahme anderer Fibrate als Fenofibrat innerhalb von sechs Wochen vor der Screening Visite (Woche -3) • Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln oder OTC-Arzneimitteln, die die Lipidwerte beeinflussen können, in nicht stabiler Dosis für mindestens vier Wochen vor der Screening-Visite (Woche -3) und vom Screening bis zur Randomisierung • Einnahme von Produkten mit rotem Hefereis innerhalb von vier Wochen vor der Screening-Visite (Woche -3) und vom Screening bis zur Randomisierung • Durchführung einer Plasmapherese-Behandlung innerhalb von zwei Monaten vor der Screening-Visite (Woche -3) oder geplante Plasmapherese innerhalb der Studiendauer • Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris mit Krankenhausaufenthalt, perkutane koronare Intervention (PCI), Koronararterien-Bypass (CAGB), unkontrollierte Herzrhythmusstörung, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Carotis-Revaskularisation, endovaskuläre Verfahren oder operative Eingriffe bei peripheren Gefäßerkrankungen innerhalb von drei Monaten vor der Screening-Visite (Woche -3) oder vom Screening bis zur Randomisierung • Geplante PCI, CABG, Carotis-Revaskularisation oder operativer Eingriff bei peripheren Gefäßerkrankungen innerhalb der Studiendauer • Systolischer Blutdruck >160 mmHg oder diastolischer Blutdruck >100 mmHg zum Zeitpunkt des Screenings oder der Randomisierung • Herzversagen des Stadiums III oder IV (nach <i>New York Heart Association</i>) innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn • Vorausgegangene Hirnblutung • Alter < 18 Jahre zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -3) • Patienten, die nicht vor der Screening-Visite (Woche -3) zu einer Cholesterin-senkenden Diät beraten wurden • Diabetes-Diagnose innerhalb von drei Monaten vor der Randomisierung (Woche 0) oder schlecht eingestellter Diabetes zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -3) (Glykohämoglobin A_{1c} [HbA_{1c}] >9%)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Jegliche klinisch relevante unkontrollierte endokrine Erkrankung, die einen Einfluss auf Serum-Lipide oder Lipoproteine hat • Vorausgegangener bariatrischer Eingriff innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn • Gewichtsschwankungen > 5 kg innerhalb von 2 Monaten vor der Screening-Visite (Woche -3) • Bestehende HoFH • Bekannte <i>loss-of-function</i>-Mutation oder –Polymorphismus von PCSK9 • Einnahme systemischer Kortikosteroide (Ausnahme: Ersatztherapie bei Erkrankungen der Hypophyse oder Nebennieren mit einer stabilen Dosierung für mindestens sechs Wochen vor Randomisierung (Woche 0)) • Einnahme einer kontinuierlichen Östrogen- oder Testosteron-Ersatztherapie (Ausnahme: stabile Dosierung für mindestens sechs Wochen vor Randomisierung (Woche 0) und keine geplante Änderung) • Krebserkrankung innerhalb von 5 Jahren vor Studienbeginn (Ausnahmen: adäquat behandeltes Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom oder in situ Zervixkarzinom) • Positiver HIV-Test • Behandlung mit einem anderen experimentellen Arzneimittel als Alirocumab innerhalb eines Monats • Patienten, die in anderen klinischen Studien mit Alirocumab oder anderen anti-PCSK9-Antikörpern behandelt wurden • Widerruf der Einverständniserklärung im Screening-Zeitraum • Bedingungen, die eine sichere Durchführung der Studie oder die Endpunkterhebung gefährden: schwere systemische Erkrankungen, kurze Lebenserwartung etc. • Fehlende Eignung des Patienten nach Einschätzung des Studienpersonals • Laborbefunde in der Screening-Phase (ohne Laboruntersuchungen bei Randomisierung in Woche 0): positive Tests auf Hepatitis B, Hepatitis C oder Schwangerschaft (inklusive Woche 0); Nüchtern-Triglyzeride >400 mg/dl (>4,52 mmol/l); Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) <30 ml / min / 1,73 m² nach MDRD-Gleichung (berechnet durch Zentrallabor); Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) > 3 x obere Grenze des Normalbereichs; Kreatinphosphokinase (CPK) > 3 x obere Grenze des Normalbereichs; TSH < untere Normgrenze oder > obere Normgrenze • Alle Kontraindikationen für die Hintergrundtherapien • Bekannte Hypersensitivität gegen monoklonale Antikörper oder einen Bestandteil der Arzneimittelzubereitung • Schwangere oder stillende Frauen • Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hoch wirksamen Verhütungsmethoden anwenden, oder bei denen kein Schwangerschaftstest durchgeführt werden kann. (Frauen im gebärfähigen Alter müssen zum Zeitpunkt des Screening und der Randomisierung einen bestätigten negativen Schwangerschaftstest

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>haben. Sie müssen eine wirksame Verhütungsmethode während der gesamten Dauer der Studienbehandlung und 10 Wochen nach der letzten Einnahme von Prüfpräparaten nutzen und wiederholten Schwangerschaftstests bei den Studienvsiten zustimmen. Die angewandten Methoden der Empfängnisverhütung müssen die Kriterien für eine hoch effektive Methode der Empfängnisverhütung gemäß der "Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals (CPMP/ICH/286/95" http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/028695en.pdf.) erfüllen. Bei Frauen nach der Menopause müssen mindestens 12 Monate seit der letzten Menstruation vergangen sein.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde in 89 aktiven Zentren (die je mindestens einen Patienten gescreent haben) in 14 Ländern durchgeführt: Österreich, Kanada, Tschechien, Dänemark, Frankreich, Israel, Niederlande, Norwegen, Russland, Südafrika, Spanien, Schweden, Großbritannien, USA.</p> <p>Das Projektmanagement, Monitoring und Datenmanagement wurde Medpace Inc. in Cincinnati, Ohio (US) übertragen. Statistische Analysen wurden vom Sanofi Recherche Biostatistics and Programming Department, Paris (Frankreich) übernommen.</p> <p>Covance Central Laboratory in Indianapolis, IN (US) und Genf (Schweiz) führte die klinischen Laboruntersuchungen durch und sammelte die Proben für Pharmakokinetik-Analysen. Medpace Reference Laboratories (MRL) in Cincinnati, Ohio (US) and Leuven (Belgien) analysierte die Lipidwerte. Die Regeneron Clinical Bioanalysis Group war für die Analyse der Pharmakokinetik- und Antikörper-Proben verantwortlich.</p> <p>Eine Lenkungsausschuss (<i>Steering Committee</i>) beriet den Sponsor für alle Phase 3-Studien zur LDL-C-Senkung bezüglich wissenschaftlicher und methodischer Fragen, war verantwortlich für alle wissenschaftlichen Fragestellungen während der Studie und prüfte die Empfehlungen des Daten-Monitoring-Komitees.</p> <p>Das Daten-Monitoring-Komitee war verantwortlich für die Patientensicherheit in den Phase 3-Studien zur LDL-C-Senkung. Die Mitglieder des Daten-Monitoring-Komitees prüften Berichte, die von einem unabhängigen Statistiker entblindet wurden, und sprachen Empfehlungen zur Durchführung der Studie mit Blick auf die Sicherheit der Patienten aus.</p> <p>Zusätzlich wurde ein unabhängiger, externer Mediziner für das Monitoring ernannt, der gemeinsam mit einem Mitglied des Daten-Monitoring-Komitees verantwortlich für die Überprüfung der Sicherheitsdaten und unerwünschten Ereignisse der Patienten mit wiederholten LDL-C-Werten <25 mg/dl (<0,65 mmol/l) war.</p> <p>Ein unabhängiges Komitee für klinische Ereignisse, bestehend aus Experten im Bereich der kardiovaskulären Erkrankungen, war verantwortlich für die Definition und Überprüfung der kardiovaskulären Ereignisse und Todesfälle basierend auf verblindeten Daten.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Patienten erhielten im Screening-Zeitraum eine Einzeldosis Placebo s.c. zu Übungszwecken.</p> <p>Alirocumab und Placebo wurden in identischen Fertigspritzen in einem Autoinjektor bereitgestellt und durch Selbstinjektion oder durch eine andere benannte Person verabreicht.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Alirocumab: Sterile Lösung mit einer Konzentration von 75 mg/mL oder 150 mg/mL in Histidin, pH 6,0, Polysorbat 20 und Saccharose. Administration durch s.c. Injektion in den Bauch, Oberschenkel oder Oberarm.</p> <p>Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 75 mg alle zwei Wochen beginnend in Woche 0 bis Woche 12, • 75 mg oder 150 mg alle zwei Wochen (basierend auf dem LDL-C-Wert in Woche 8) von Woche 12 bis 76 (2 Wochen vor dem Ende der doppelblinden Behandlungsperiode) <p>Placebo: Sterile Lösung aus Histidin, pH 6,0, Polysorbat 20 und Saccharose. Administration durch s.c. Injektion in den Bauch, Oberschenkel oder Oberarm.</p> <ul style="list-style-type: none"> • alle zwei Wochen beginnend in Woche 0 bis Woche 76 (2 Wochen vor dem Ende der doppelblinden Behandlungsperiode) <p>Begleitmedikation: Alle Patienten erhielten ein Statin (Simvastatin, Atorvastatin oder Rosuvastatin) in maximal verträglicher Dosis mit oder ohne anderer LMT (Ezetimib, Cholestyramin, Colestipol, Colesevelam, Nikotinsäure, Fenofibrat, Omega-3-Fettsäuren (≥1000 mg täglich)). Wenn ein Patient einen LDL-C-Wert ≥160 mg / dL (≥4,14 mmol / l) zur Screening-Visite (Woche -3) hatte und nur mit einem Statin ohne zusätzliche LMT behandelt wurde, musste in der Patientenakte berichtet werden, warum keine weitere LMT gegeben wurde.</p> <p>Die LMT durfte während der ersten 24 Wochen des Behandlungszeitraums nicht geändert werden (Ausnahme: außergewöhnliche Umstände wie z.B. Warnung des Zentrallabors aufgrund der Triglyzeridwerte). Nach der 24. Woche durfte die LMT unter bestimmten Umständen modifiziert werden, wie z.B. Warnung des Zentrallabors aufgrund der Triglyzeridwerte oder LDL-C-Werte.</p> <p>Nahrungsergänzungsmittel oder OTC-Präparate, die Lipidwerte beeinflussen können, waren nur erlaubt, wenn sie in einer stabilen Dosis mindestens vier Wochen vor der Screening-Visite (Woche -3), im Screening-Zeitraum und in den ersten 24 Wochen des Behandlungszeitraums eingenommen wurden. Nach der 24. Woche war eine Änderung erlaubt.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population, basierend auf allen LDL-C-Werten ungeachtet der Fortführung der Behandlung <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der mITT-Population, basierend auf allen LDL-C-Werten im Behandlungszeitraum • Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT- und mITT-Population • Prozentuale Änderung des ApoB-Werts nach 24 Wochen im

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Vergleich zum Ausgangswert in der ITT- und mITT-Population</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Änderung des non-HDL-C-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT- und mITT-Population • Prozentuale Änderung des Gesamt-Cholesterin-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Prozentuale Änderung des ApoB-, non-HDL-C- und Gesamt-Cholesterin-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 52 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Anteil der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko*, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <70 mg/dl (1,81 mmol/l) oder Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko*, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <100 mg/dl (2,59 mmol/l) nach 24 Wochen erreicht haben (ITT- und mITT-Population) <p>* Die Kategorisierung des kardiovaskulären Risikos wurde in der Studie wie folgt vorgenommen: Patienten mit sehr hohem Risiko sind Patienten mit bestehender koronarer Herzkrankheit oder Risikoäquivalenten. Patienten mit hohem Risiko sind alle anderen Patienten. Koronare Herzkrankheit und Risikoäquivalente sind im SAP definiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <70 mg/dl (1,81 mmol/l) nach 24 Wochen erreicht haben (ITT- und mITT-Population) • Prozentuale Änderung des Lp(a)-, HDL-C-, Nüchterntriglyzerid- und ApoA-1-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Prozentuale Änderung des Lp(a)-, HDL-C-, Nüchterntriglyzerid- und ApoA-1-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 78 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Anteil der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <70 mg/dl (1,81 mmol/l) oder Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <100 mg/dl (2,59 mmol/l) nach 12, 52 und 78 Wochen erreicht haben (ITT-Population) • Anteil der Patienten, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <100 mg/dl (2,59 mmol/l) nach 12, 24, 52 und 78 Wochen erreicht haben (ITT-Population) • Anteil der Patienten, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <70 mg/dl (1,81 mmol/l) nach 12, 52 und 78 Wochen erreicht haben (ITT-Population) • Absolute Änderung des berechneten LDL-C-Werts (mg/dl und mmol/l) nach 12, 24, 52 und 78 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Prozentuale Änderung des ApoB-, non-HDL-C-, Gesamt-Cholesterin-, Lp(a)-, HDL-C-, Nüchterntriglyzerid- und ApoA-1-Werts nach 52 und 78 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Absolute Änderung des ApoB/ApoA-1-Verhältnisses nach 12, 24, 52 und 78 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Anteil der Patienten, die einen ApoB-Zielwert <80 mg/dl (0,8 g/L) nach 12, 24, 52 und 78 Wochen erreicht haben (ITT-Population) • Anteil der Patienten, die einen non-HDL-C-Zielwert <100 mg/dl (2,59 mmol/l) nach 12, 24, 52 und 78 Wochen erreicht haben (ITT-Population) • Anteil der Patienten, die einen non-HDL-C-Zielwert <130 mg/dl (3,37 mmol/l) nach 12, 24, 52 und 78 Wochen erreicht haben (ITT-Population) • Anteil der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <70 mg/dl (1,81 mmol/l) und/oder 50%ige Senkung des LDL-C-Werts (wenn der berechnete LDL-C-Wert >70 mg/dl (1,81 mmol/l) liegt) nach 12, 24, 52 und 78 Wochen erreicht haben (ITT-Population) • Anteil der Patienten mit ≥ 50%iger Senkung des berechneten LDL-C-Werts nach 12, 24, 52 und 78 Wochen (ITT-Population) • Absolute Änderung des Gesamt-Cholesterin/HDL-C-Verhältnisses nach 12, 24, 52 und 78 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Prozentuale Änderung des Gesamt-Cholesterin-Werts nach 12 und 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der mITT-Population • Prozentuale Änderung des ApoB-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der mITT-Population • Prozentuale Änderung des non-HDL-C-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der mITT-Population • Prozentuale Änderung des Lp(a)-Werts nach 12 und 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der mITT-Population • Anteil der Patienten, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <100 mg/dl (2,59 mmol/l) nach 24 Wochen erreicht haben (mITT-Population) <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: allergische Reaktionen, darunter lokale Reaktionen an der Injektionsstelle; ALT ≥ 3-facher oberer Normwert oder ALT ≥ 2-facher Ausgangswert (wenn Ausgangswert ≥ oberer Normwert); hämolytische Anämie; neurologische Ereignisse; ophthalmologische Ereignisse; Überdosis der Prüfфарznei; Schwangerschaft • Kardiovaskuläre Ereignisse: Myokardinfarkt; zerebrovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Hirnblutung, Ischämie oder Blutung im Rückenmark oder der Retina); instabile Angina pectoris mit Krankenhausaufenthalt oder Notfallbehandlung, Herzinsuffizienz mit Krankenhausaufenthalt oder Notfallbehandlung, koronare Revaskularisation, Tod infolge eines kardiovaskulären Ereignisses) • Todesfälle • Laborwerte: Urinanalyse, Blutanalyse, hämatologische Analyse, Standard-Blutwerte (Glucose, Natrium, Kalium, Chlorid, Bikarbonat,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Calcium, Phosphor, Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, Gesamt-Protein, LDH, Albumin, γ-Glutamyltransferase, Hepatitis-C-Antikörper, Leberwerte [ALT, AST, alkalische Phosphatase, Gesamt-Bilirubin], Kreatinphosphokinase)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vitalparameter (Blutdruck, Puls) • Elektrokardiogramm • Anti-Alirocumab-Antikörper (ADA) nach 12, 24, 52, 78 und 86 Wochen; neutralisierende anti-Alirocumab-Antikörper bei positivem ADA-Befund • Prozentuale Änderung des hs-CRP-Werts nach 24, 52 und 78 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert • Absolute Änderung des HbA_{1c}-Werts nach 24, 52 und 78 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert • Anteil der Patienten mit berechnetem LDL-C < 25 mg/dl (0,65 mmol/l) oder < 15 mg/dl (0,39 mmol/l) bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen <p>Lebensqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D-Fragebogen zu Beginn der Studie und nach 12, 24, 36, 52 und 78 Wochen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Clinical Trial Protocol Amendment No. 5 (08-Feb-2013): Ergänzung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse um neurologische und ophthalmologische Ereignisse (Vereinheitlichung der Phase-3-Studien zu Alirocumab, keine medizinischen Gründe)</p> <p>Clinical Trial Protocol Amendment No. 7 (26-Feb-2014): “absolute/relative Veränderung des LDL-C” geändert zu “absolute/relative Veränderung des berechneten LDL-C” (ermöglicht Bewertung der Konsistenz der berechneten LDL-C-Werte im Vergleich zu den direkt gemessenen LDL-C-Werten)</p> <p>Ergänzung: Messung des LDL-C in Woche 0 und 24 (s.o.)</p> <p>Festlegung der kardiovaskulären Risikokategorien “hoch” und “sehr hoch”, Ergänzung von Endpunkten zur Zielwerterreichung bei Patienten mit hohem und sehr hohem kardiovaskulären Risiko (keine Angabe zur Begründung)</p> <p>Ergänzung weiterer sekundärer Endpunkte (keine Angabe zur Begründung)</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Eine Fallzahl von 45 Patienten (30 Patienten mit Alirocumab und 15 mit Placebo) hätte eine 95%ige Power, um einen Unterschied in der mittleren prozentualen LDL-C-Senkung von 30% mit einem 0,05 zweiseitigen Signifikanzniveau nachzuweisen (unter der Annahme einer Standardabweichung von 25% und vorausgesetzt, dass für alle Patienten der primäre Endpunkt erhoben werden kann).</p> <p>Um die regulatorischen Anforderungen zur Bewertung der Sicherheit von Alirocumab zu erfüllen, wurde die Fallzahl erhöht. Unter der Annahme einer 10%-Abbruchquote für die ersten drei Monate und einer 20%-Abbruchquote für die folgenden neun Monate und um mindestens 225 Patienten mit Alirocumab über 12 Monate beobachten zu können, wurde die Gesamtzahl der Studienteilnehmer auf 471 erhöht, bei einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 (Alirocumab 314: Placebo 157).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Interimsanalyse geplant oder durchgeführt. Die Auswertung der Studie erfolgte in zwei Teilen: die Hauptanalyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte wurde durchgeführt, als alle randomisierten Patienten Woche 52 der Behandlungsphase beendet hatten (Datenschnitt 16. April 2014), die finale Datenanalyse fand nach Studienende statt und beinhaltete die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte nach Woche 52 und die finale Sicherheitsauswertung. Der Sponsor konnte die Studie vorzeitig beenden. Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch wären u.a. Bedenken bezüglich der Effizienz, der Sicherheit oder der Zweckmäßigkeit gewesen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral durch das interaktive Sprachdialogsystem (IVRS, <i>Interactive Voice Response System</i>) bzw. das interaktive Webdialogsystem (IWRS, <i>Interactive Web Response System</i>).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung mittels permutierter Blöcke, Stratifizierung nach: vorausgegangenem Myokardinfarkt oder ischämischen Schlaganfall (ja/nein), Statindosierung (Hochdosistherapie mit 40 oder 80 mg Atorvastatin oder 20 oder 40 mg Rosuvastatin versus Simvastatin in jeglicher Dosierung, < 40 mg Atorvastatin oder < 20 mg Rosuvastatin) und geographische Region.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Zuteilung per Telefon/Internet (IVRS, IWRS).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrale Erstellung der Randomisierungsliste und Zuteilung der Patienten: Almac Clinical Technologies, 25 Fretz Rd, Souderton, Pennsylvania 18964, USA Almac Clinical Technologies, Seagoe Industrial Estate, Craigavon BT63 5UA, UNITED KINGDOM
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention /	a) ja b) ja c) ja

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alirocumab und Placebo wurden in identisch aussehenden Autoinjektoren bereitgestellt und identisch verblindet verpackt. Die Packungen waren mit einer computergenerierten Nummer versehen, die dem Prüfarzt zum Zeitpunkt der Randomisierung bekannt gegeben wurde.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Population zur Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ITT (<i>intention-to-treat</i>)-Population: alle randomisierten Patienten, für die der LDL-C-Ausgangswert und mindestens ein LDL-C-Wert innerhalb der definierten Analysefenster bis Woche 24 bestimmt wurde, unabhängig davon, ob die Patienten eine Behandlung erhalten haben. Patienten wurden ausgewertet wie randomisiert. • mITT (<i>modified intention-to-treat</i>)-Population: alle randomisierten Patienten, für die der LDL-C-Ausgangswert und mindestens ein LDL-C-Wert innerhalb der definierten Analysefenster bis Woche 24 bestimmt wurde und die zum Zeitpunkt der Messung mit der Studienintervention (Alirocumab oder Placebo) behandelt wurden. Bei Abbruch der Intervention galt der Behandlungszeitraum bis 21 Tage nach der letzten Injektion. Patienten wurden ausgewertet wie randomisiert. <p>Population zur Auswertung der Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention (Alirocumab oder Placebo) erhalten haben. Patienten wurden ausgewertet wie behandelt. <p>Population zur Bestimmung von anti-Alirocumab Antikörpern</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention (Alirocumab oder Placebo) erhalten haben und für die der Ausgangswert und mindestens eine Antikörperbestimmung nach der ersten doppelblinden Injektion verfügbar waren <p>Population zur Auswertung der Lebensqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention (Alirocumab oder Placebo) erhalten haben und bei denen die Lebensqualität zu Beginn der Studie und danach mindestens einmal innerhalb von 52 Wochen in einer der fünf Dimensionen des EQ-5D erhoben wurde <p>Statistische Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte: Primäre und sekundäre Endpunkte wurden in der ITT und mITT-Population ausgewertet.</p> <p>Primärer Endpunkt: Die prozentuale Änderung des berechneten LDL-C im Vergleich zum Ausgangswert wurde mittels MMRM (<i>mixed effect model with repeated</i></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>measures</i>)-Methode in SAS[®] analysiert. Das Modell enthielt als feste Effekte Behandlung (Placebo vs. Alirocumab), Randomisierungsstrata gemäß IVRS (MI/Schlaganfall: ja vs. nein; Statin Behandlung: hoch vs. niedrig/moderat; Region: Nord-Amerika vs. West-Europa vs. Ost-Europa vs. Rest der Welt), Zeitpunkt (Woche 4, 8, 12, 16, 24, 36, 52), die Interaktionsterme Behandlung*Zeitpunkt und Strata*Zeitpunkt, sowie die stetigen festen Kovariaten LDL-C Ausgangswert und Ausgangswert*Zeitpunkt. Das Modell lieferte nach Ausgangswert adjustierte geschätzte <i>least square</i>-Mittelwerte (LSM) bei Woche 24 für beide Behandlungsgruppen mit den jeweiligen Standardfehlern (SE) und 95 % Konfidenzintervallen (KI). Mit geeigneten <i>Contrast Statements</i> wurde der Unterschied in den Schätzwerten 2-seitig auf dem Niveau 5% getestet. Innerhalb der Gruppen wurden die LSM und SE nach dem Anteil der Patienten in den Strata-Variablen in der Studienpopulation gewichtet.</p> <p>Hypothese:</p> <p>μ_0 und μ_1 sind die Mittelwerte der relativen Senkung des berechneten LDL-C nach 24 Wochen bei Patienten mit Placebo bzw. Alirocumab. Folgende Hypothese sollte getestet werden:</p> <p>$H_0: \mu_0 = \mu_1$ versus $H_1: \mu_0 \neq \mu_1$</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>Stetige, normalverteilte Endpunkte wurden mittels MMRM-Modell analog zum primären Endpunkt ausgewertet.</p> <p>Stetige, nicht-normalverteilte Endpunkte (Lipide: TG und LP(a)) wurden mittels eines multiplen Imputationsansatzes zum Umgang mit fehlenden Daten ausgewertet. Die prozentuale Veränderung vom Ausgangswert zu einem bestimmten Zeitpunkt wurde von beobachteten und imputierten Lipid-Werten zu diesem Zeitpunkt bestimmt. Nach multipler Imputation wurde ein robustes Regressionsmodell mit M-Schätzung für den zu interessierenden Endpunkt und mit Behandlungsgruppe, Randomisierungsstrata und entsprechendem Ausgangswert als Effekte im Modell verwendet, um Behandlungseffekte zu vergleichen. Die kombinierten Mittelwertschätzungen für beide Behandlungsgruppen sowie die Differenzen dieser Schätzungen und die entsprechenden Standardfehler (SEs), 95% Konfidenzintervalle und p-Werte wurden bestimmt.</p> <p>Binäre Endpunkte wurden ebenfalls mittels eines multiplen Imputationsansatzes für fehlende Daten ausgewertet. Binäre Endpunkte zu bestimmten Zeitpunkten wurden basierend auf beobachteten und imputierten Lipidwerten zu diesen Zeitpunkten bestimmt. Multiple Imputation mit anschließender stratifizierter logistischer Regression mit Behandlungsgruppe als Haupteffekt und Ausgangswert als Kovariate, stratifiziert gemäß Randomisierungsstrata, wurde verwendet, um die Behandlungsgruppen zu vergleichen. Kombinierte Schätzungen von Odds Ratio (OR) gegen Placebo, 95% Konfidenzintervall und p-Wert wurden bestimmt. Wenn logistische Regression nicht möglich war (z.B. null Responder in einem Behandlungsarm), wurden fehlende Werte mittels LOCF (<i>last observation carried forward</i>)-Ansatz kalkuliert und ein Modell der exakten bedingten logistischen Regression angewandt.</p> <p>Die sekundären Endpunkte wurden in einer hierarchischen Rangfolge ausgewertet.</p> <p>Statistische Auswertung der Sicherheitsendpunkte:</p> <p>Es erfolgte eine deskriptive Zusammenfassung der Sicherheitsendpunkte</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		pro Behandlungsarm ohne formale Signifikanztests. Der für die Sicherheitsauswertung relevante Zeitraum reichte von der ersten bis zur letzten Verabreichung der Studienintervention (Alirocumab oder Placebo) plus 70 Tage (10 Wochen).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen:</p> <p>Um die Homogenität des Behandlungseffekts über verschiedene Subgruppen zu untersuchen, wurde das MMRM-Modell erweitert um die Interaktionsterme: Behandlung*Subgruppenfaktor, Zeitpunkt*Subgruppenfaktor und Behandlung*Zeitpunkt*Subgruppenfaktor, sowie um den Subgruppenfaktorterm. Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurden für folgende Faktoren Subgruppenanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BMI (<30 kg/m², ≥30 kg/m) • Geschlecht (Männer/Frauen) • Region (Nordamerika, Westeuropa, Osteuropa, restliche Welt) • Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre) • Ethnie (spanisch oder lateinamerikanisch, nicht spanisch oder lateinamerikanisch) • Statinbehandlung (Hochdosistherapie [Atorvastatin 40 - 80 mg oder Rosuvastatin 20 - 40 mg] versus Simvastatin in jeglicher Dosis, Atorvastatin < 40 mg oder Rosuvastatin < 20 mg) • Statin mit versus ohne andere LMT zum Zeitpunkt der Randomisierung • Früherer Myokardinfarkt oder Schlaganfall (Ja/Nein) • Diabetes (Ja/Nein) • Ausgangswert LDL-C (<100, ≥100 bis <130, ≥130 bis <160, ≥160 mg/dl) (<2,59, ≥2,59 bis <3,37, ≥3,37 bis <4,14, ≥4,14 mmol/l) • Ausgangswert HDL-C (<40 mg/dl, ≥40 mg/dl / <1,04 mmol/l, ≥1,04 mmol/l) • Ausgangswert Nüchterntriglyzeride (<150 mg/dl, ≥150 mg/dl / <1,7 mmol/l, ≥1,7 mmol/l) • Ausgangswert Lp (a) (<30, ≥30 bis <50, ≥50 mg/dl / <0,3, ≥0,3 bis <0,5, ≥0,5 g/L) • Ausgangswert Gesamt-PCSK9 (unter, über oder beim Median) • Ausgangswert freies PCSK9 (unter, über oder beim Median) <p>Innerhalb jeder Subgruppe wurde die adjustierte Mittelwertdifferenz (LS-mean difference) gegen Placebo mit SE und 95% KI berechnet. Der Interaktions-p-Wert für Behandlung*Subgruppenfaktor bei Woche 24 wurde für jeden Faktor angegeben.</p> <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <p>Fehlende Daten: Das MMRM-Modell beruht auf der MAR-Annahme (<i>missing at random</i>). Um auf Einflüsse von nicht-zufälligen Mechanismen für fehlende Daten zu testen, wurden Sensitivitätsanalysen nach folgenden Ansätzen durchgeführt: <i>Tipping-point</i>-Ansatz (im SAP präspezifiziert) sowie ein <i>Pattern-Mixture</i>-Modell (von den Zulassungsbehörden gefordert).</p> <p>Randomisierungs-Strata: MMRM-Modell mit den Strata laut eCRF anstelle der im IVRS verzeichneten Strata.</p> <p>Berechnete vs. gemessene LDL-C-Werte: ANCOVA-Modell mit</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		gemessenen LDL-C-Werten (Ausgangswert und ein Wert innerhalb des 24-Wochen-Behandlungszeitraums).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Alirocumab: n=323, Placebo: n=163 b) Alirocumab: n=322, Placebo: n=163 (Patienten, die mindestens eine Dosis der geplanten Behandlung erhalten haben) c) Alirocumab: n=322, Placebo: n=163 (ITT-Population)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Insgesamt wurden 597 Patienten gescreent. Davon erfüllten 111 Patienten die Einschlusskriterien nicht und 486 Patienten wurden randomisiert. Ein Patient in der Alirocumab-Gruppe erhielt keine Behandlung (Widerruf der Einverständniserklärung an Tag 1) und kein LDL-C-Wert wurde in der 24-Wochen-Behandlungsphase bestimmt. Der Patient wurde deshalb aus der ITT- und mITT-Population zur Analyse des primären Endpunkts sowie aus der <i>Safety</i> -Population ausgeschlossen. Studienabbrüche: siehe Flow Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Juli 2012 – Dezember 2014 (Zeitpunkt der Aufnahme des ersten Probanden – Zeitpunkt der letzten Visite des letzten Probanden)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
a: nach CONSORT 2010.		

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

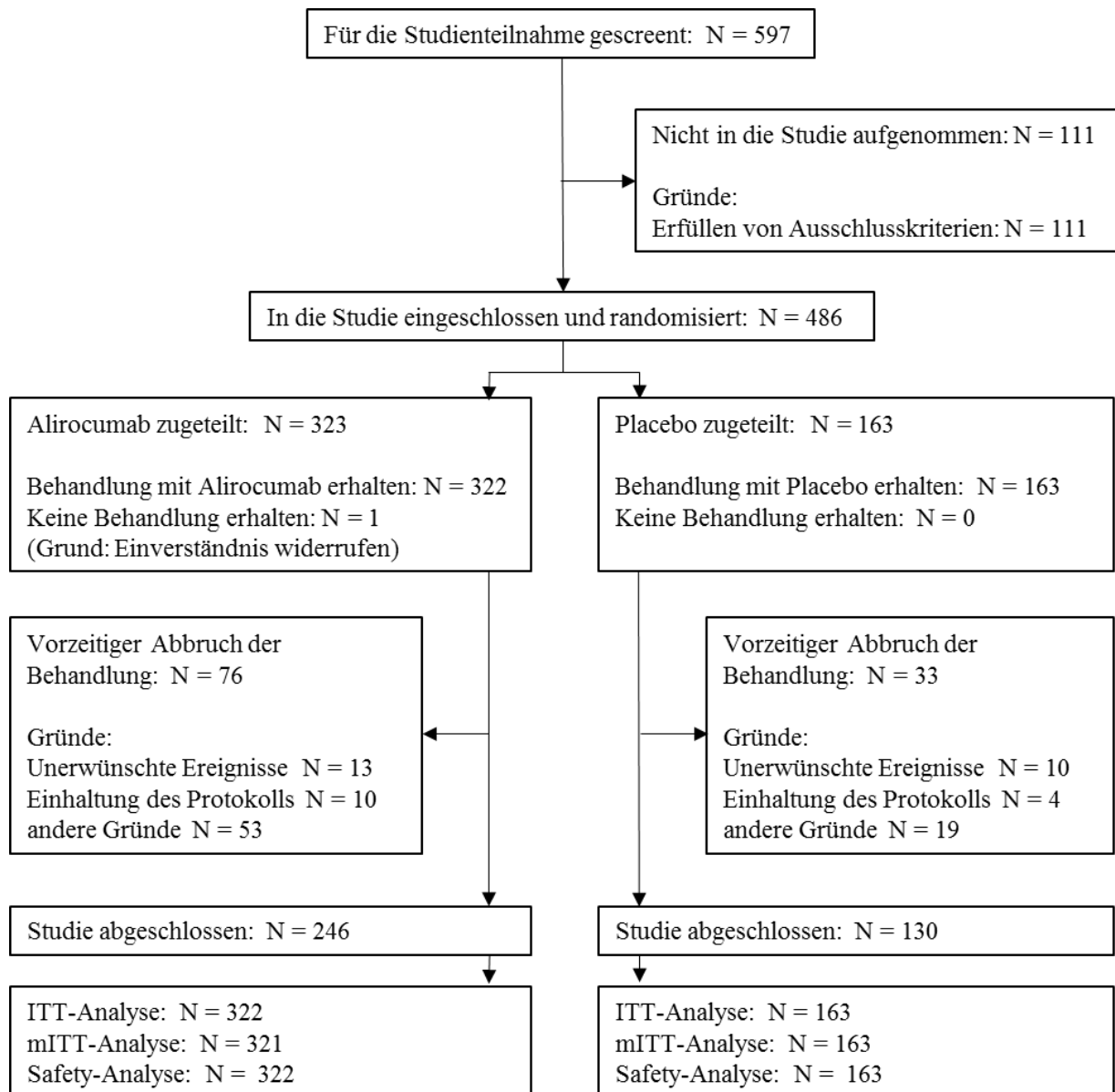


Abbildung 4-28: Patientenfluss der Studie ODYSSEY FH I

Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ODYSSEY FH II

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab bei HeFH-Patienten, die die für sie empfohlenen LDL-C-Zielwerte mit ihrer bestehenden LMT nicht erreicht haben.</p> <p>Primäres Ziel: Untersuchung der LDL-C-Senkung nach 24-wöchiger Behandlung mit Alirocumab in Kombination mit einer maximal tolerierten Statindosis und mit oder ohne zusätzlicher LMT im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit HeFH.</p> <p>Hypothese: μ_0 und μ_1 sind die Mittelwerte der relativen Senkung des berechneten LDL-C nach 24 Wochen bei Patienten im Placebo- bzw. Alirocumab-Arm. Folgende Hypothese sollte getestet werden: $H_0: \mu_0 = \mu_1$ versus $H_1: \mu_0 \neq \mu_1$</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung des Effekts von 75 mg Alirocumab im Vergleich zu Placebo auf LDL-C nach 12-wöchiger Behandlung • Untersuchung des Effekts von 75 mg Alirocumab im Vergleich zu Placebo auf andere Lipidwerte (z.B. ApoB, non-HDL-C, Gesamtcholesterin, Lp(a), HDL-C, Triglyzeride und ApoA-1) • Untersuchung der Langzeitwirkung von Alirocumab auf LDL-C • Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Alirocumab • Untersuchung des Auftretens von anti-Alirocumab-Antikörpern (ADAs)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallelgruppen-Design, multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie Randomisierung im Verhältnis 2:1 (Alirocumab:Placebo)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Clinical Trial Protocol Amendment No. 1 (13-Feb-2013): Änderungen von Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA_{1c}-Grenzwert wurde von 8,5% auf 9% erhöht (bis zu diesem HbA_{1c}-Wert kann eine anti-diabetische Behandlung angepasst werden, ohne die Lipidwerte zu beeinflussen) • Laborbefunde: wiederholte TSH-Messung wird erlaubt (aufgrund bekannter Variabilität der Messung) • Verhütungsmittel muss während der gesamten Studiendauer und 10 Wochen nach der letzten Einnahme von Prüfpräparaten eingenommen werden (Präzisierung der Verhütungsdauer) <p>Clinical Trial Protocol Amendment No. 2 (09-Apr-2014): Änderungen bezüglich der statistischen Auswertung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die primäre Analyse der Wirksamkeit wird die ITT-Population untersucht (zusätzlich zur mITT-Population).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Verwendung eines MMRM-Ansatzes für den primären Endpunkt (anstelle ANCOVA) • Verwendung eines MMRM-Ansatzes für stetige, normalverteilte sekundäre Endpunkte (anstelle ANCOVA) sowie der robusten logistischen Regression nach multipler Imputation für fehlende Werte für stetige, nicht-normalverteilte Endpunkte • Verwendung der logistischen Regression nach multipler Imputation für fehlende Werte für binäre sekundäre Endpunkte (anstelle exakter bedingter logistischer Regression)
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit HeFH*, deren LDL-C-Werte mit einer maximal tolerierten Statindosis** mit oder ohne weitere lipidmodifizierende Therapien nicht adäquat kontrolliert sind (LDL-C >70 mg/dl [1,81 mmol/l] für Patienten mit vorangegangener kardiovaskulärer Erkrankung bzw. > 100 mg/dl [2,59 mmol/l] für Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung) <p>*Die Diagnosestellung der HeFH muss entweder mittels Genotypisierung oder anhand klinischer Kriterien erfolgt sein. Die klinische Diagnose kann entweder basierend auf den Simon-Broome-Kriterien oder den Kriterien des WHO/Dutch Lipid Clinic Network Score gestellt worden sein.</p> <p>**Definition der maximal tolerierten Statindosis (jede der folgenden Optionen ist geeignet):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rosuvastatin 20 mg oder 40 mg täglich - Atorvastatin 40 mg oder 80 mg täglich - Simvastatin 80 mg täglich (seit mindestens einem Jahr) <p>Patienten, die mit keiner der oben genannten Statindosen behandelt werden können, sollten mit einer Statindosis behandelt werden, die vom Arzt für den Patienten als geeignet erachtet wird. Akzeptierte Gründe für geringere Statindosen: Nebenwirkungen, fortgeschrittenes Alter, niedriger BMI, regionale Praxis und Zulassung, Begleitmedikation, Komorbiditäten u.a.. Die Gründe müssen in der Patientenakte dokumentiert werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschriebene Einverständniserklärung <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten ohne HeFH-Diagnose nach Genotypisierung oder klinischen Kriterien • LDL-C <70 mg/dl (<1,81 mmol/l) zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -3) bei Patienten mit vorangegangener kardiovaskulärer Erkrankung (koronare Herzkrankheit, ischämischer Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit) • LDL-C <100 mg/dl (<2,59 mmol/l) zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -3) bei Patienten ohne bestehende kardiovaskuläre Erkrankung • Keine stabile LMT-Therapie (inklusive Statin) für mindestens vier Wochen und/oder Fenofibrat für mindestens sechs Wochen vor der Screening-Visite (Woche -3) und vom Screening bis zur Randomisierung • Einnahme eines anderen Statins als Simvastatin, Atorvastatin oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Rosuvastatin</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine tägliche Einnahme von Simvastatin, Atorvastatin oder Rosuvastatin oder in einer nicht zugelassenen Dosierung • Tagesdosis über 80 mg Atorvastatin, 40 mg Rosuvastatin oder 40 mg Simvastatin (außer Patienten, die seit über einem Jahr mit 80 mg Simvastatin behandelt werden) • Einnahme anderer Fibrate als Fenofibrat innerhalb von sechs Wochen vor der Screening Visite (Woche -3) • Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln oder OTC-Arzneimitteln, die die Lipidwerte beeinflussen können, in nicht stabiler Dosis für mindestens vier Wochen vor der Screening-Visite (Woche -3) und vom Screening bis zur Randomisierung • Einnahme von Produkten mit rotem Hefereis innerhalb von vier Wochen vor der Screening-Visite (Woche -3) und vom Screening bis zur Randomisierung • Durchführung einer Plasmapherese-Behandlung innerhalb von zwei Monaten vor der Screening-Visite (Woche -3) oder geplante Plasmapherese innerhalb der Studiendauer • Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris mit Krankenhausaufenthalt, perkutane koronare Intervention (PCI), Koronararterien-Bypass (CAGB), unkontrollierte Herzrhythmusstörung, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Carotis-Revaskularisation, endovaskuläre Verfahren oder operative Eingriffe bei peripheren Gefäßerkrankungen innerhalb von drei Monaten vor der Screening-Visite (Woche -3) oder vom Screening bis zur Randomisierung • Geplante PCI, CABG, Carotis-Revaskularisation oder operativer Eingriff bei peripheren Gefäßerkrankungen innerhalb der Studiendauer • Systolischer Blutdruck >160 mmHg oder diastolischer Blutdruck >100 mmHg zum Zeitpunkt des Screenings oder der Randomisierung • Herzversagen des Stadiums III oder IV (nach <i>New York Heart Association</i>) innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn • Vorausgegangene Hirnblutung • Alter < 18 Jahre zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -3) • Patienten, die nicht vor der Screening-Visite (Woche -3) zu einer Cholesterin-senkenden Diät beraten wurden • Diabetes-Diagnose innerhalb von drei Monaten vor der Randomisierung (Woche 0) oder schlecht eingestellter Diabetes zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -3) (Glykohämoglobin A_{1c} [HbA_{1c}] >9%) • Jegliche klinisch relevante unkontrollierte endokrine Erkrankung, die einen Einfluss auf Serum-Lipide oder Lipoproteine hat • Vorausgegangener bariatrischer Eingriff innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn • Gewichtsschwankungen > 5 kg innerhalb von 2 Monaten vor der Screening-Visite (Woche -3) • Bestehende HoFH • Bekannte <i>loss-of-function</i>-Mutation oder –Polymorphismus von PCSK9

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde in 26 aktiven Zentren (die je mindestens einen Patienten gescreent haben) in 4 Ländern durchgeführt: Tschechien, Niederlande, Norwegen, Großbritannien.</p> <p>Das Projektmanagement, Monitoring und Datenmanagement wurde Medpace Inc. in Cincinnati, Ohio (US) übertragen.</p> <p>Covance Central Laboratory in Indianapolis, IN (US) führte die klinischen Laboruntersuchungen durch und sammelte die Proben für Pharmakokinetik-Analysen. Medpace Reference Laboratories (MRL) in Cincinnati, Ohio (US) analysierte die Lipidwerte.</p> <p>Eine Lenkungsausschuss (<i>Steering Committee</i>) beriet den Sponsor für alle Phase 3-Studien zur LDL-C-Senkung bezüglich wissenschaftlicher und methodischer Fragen, war verantwortlich für alle wissenschaftlichen Fragestellungen während der Studie und prüfte die Empfehlungen des Daten-Monitoring-Komitees.</p> <p>Das Daten-Monitoring-Komitee war verantwortlich für die Patientensicherheit in den Phase 3-Studien zur LDL-C-Senkung. Die Mitglieder des Daten-Monitoring-Komitees prüften Berichte, die von einem unabhängigen Statistiker entblindet wurden, und sprachen Empfehlungen zur Durchführung der Studie mit Blick auf die Sicherheit der Patienten aus.</p> <p>Ein unabhängiges Komitee für klinische Ereignisse, bestehend aus Experten im Bereich der kardiovaskulären Erkrankungen, war verantwortlich für die Definition und Überprüfung der kardiovaskulären Ereignisse und Todesfälle basierend auf verblindeten Daten.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Patienten erhielten im Screening-Zeitraum eine Einzeldosis Placebo s.c. zu Übungszwecken.</p> <p>Alirocumab und Placebo wurden in identischen Fertigspritzen in einem Autoinjektor bereitgestellt und durch Selbstinjektion oder durch eine andere benannte Person verabreicht.</p> <p>Alirocumab:</p> <p>Sterile Lösung mit einer Konzentration von 75 mg/mL oder 150 mg/mL in Histidin, pH 6,0, Polysorbat 20 und Saccharose. Administration durch s.c. Injektion in den Bauch, Oberschenkel oder Oberarm.</p> <p>Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 75 mg alle zwei Wochen beginnend in Woche 0 bis Woche 12, • 75 mg oder 150 mg alle zwei Wochen (basierend auf dem LDL-C-Wert in Woche 8) von Woche 12 bis 76 (2 Wochen vor dem Ende der doppelblinden Behandlungsperiode) <p>Placebo:</p> <p>Sterile Lösung aus Histidin, pH 6,0, Polysorbat 20 und Saccharose. Administration durch s.c. Injektion in den Bauch, Oberschenkel oder Oberarm.</p> <ul style="list-style-type: none"> • alle zwei Wochen beginnend in Woche 0 bis Woche 76 (2 Wochen vor dem Ende der doppelblinden Behandlungsperiode) <p>Begleitmedikation:</p> <p>Alle Patienten erhielten ein Statin (Simvastatin, Atorvastatin oder Rosuvastatin) in maximal verträglicher Dosis mit oder ohne anderer LMT (Ezetimib, Cholestyramin, Colestipol, Colesevelam, Nikotinsäure, Fenofibrat, Omega-3-Fettsäuren (≥1000 mg täglich)). Wenn ein Patient einen LDL-C-Wert ≥160 mg / dL (≥4,14 mmol / l) zur Screening-Visite (Woche -3) hatte und nur mit einem Statin ohne zusätzliche LMT</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>behandelt wurde, musste in der Patientenakte berichtet werden, warum keine weitere LMT gegeben wurde.</p> <p>Die LMT durfte während der ersten 24 Wochen des Behandlungszeitraums nicht geändert werden (Ausnahme: außergewöhnliche Umstände wie z.B. Warnung des Zentrallabors aufgrund der Triglyzeridwerte). Nach der 24. Woche durfte die LMT unter bestimmten Umständen modifiziert werden, wie z.B. Warnung des Zentrallabors aufgrund der Triglyzeridwerte oder LDL-C-Werte.</p> <p>Nahrungsergänzungsmittel oder OTC-Präparate, die Lipidwerte beeinflussen können, waren nur erlaubt, wenn sie in einer stabilen Dosis mindestens vier Wochen vor der Screening-Visite (Woche -3), im Screening-Zeitraum und in den ersten 24 Wochen des Behandlungszeitraums eingenommen wurden. Nach der 24. Woche war eine Änderung erlaubt.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population, basierend auf allen LDL-C-Werten ungeachtet der Fortführung der Behandlung <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der mITT-Population, basierend auf allen LDL-C-Werten im Behandlungszeitraum • Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT- und mITT-Population • Prozentuale Änderung des ApoB-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT- und mITT-Population • Prozentuale Änderung des non-HDL-C-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT- und mITT-Population • Prozentuale Änderung des Gesamt-Cholesterin-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Prozentuale Änderung des ApoB-, non-HDL-C- und Gesamt-Cholesterin-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 52 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Anteil der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko*, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <70 mg/dl (1,81 mmol/l) oder Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko*, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <100 mg/dl (2,59 mmol/l) nach 24 Wochen erreicht haben (ITT- und mITT-Population) <p>* Die Kategorisierung des kardiovaskulären Risikos wurde in der Studie wie folgt vorgenommen:</p> <p>Patienten mit sehr hohem Risiko sind Patienten mit bestehender koronarer Herzkrankheit oder Risikoäquivalenten.</p> <p>Patienten mit hohem Risiko sind alle anderen Patienten.</p> <p>Koronare Herzkrankheit und Risikoäquivalente sind im SAP definiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <70

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Änderung des ApoB-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der mITT-Population • Prozentuale Änderung des non-HDL-C-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der mITT-Population • Prozentuale Änderung des Lp(a)-Werts nach 12 und 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der mITT-Population • Anteil der Patienten, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <100 mg/dl (2,59 mmol/l) nach 24 Wochen erreicht haben (mITT-Population) <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: allergische Reaktionen, darunter lokale Reaktionen an der Injektionsstelle; ALT \geq 3-facher oberer Normwert oder ALT \geq 2-facher Ausgangswert (wenn Ausgangswert \geq oberer Normwert); hämolytische Anämie; neurologische Ereignisse; ophthalmologische Ereignisse; Überdosis der Prüfфарznei; Schwangerschaft • Kardiovaskuläre Ereignisse: Myokardinfarkt; zerebrovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Hirnblutung, Ischämie oder Blutung im Rückenmark oder der Retina); instabile Angina pectoris mit Krankenhausaufenthalt oder Notfallbehandlung, Herzinsuffizienz mit Krankenhausaufenthalt oder Notfallbehandlung, koronare Revaskularisation, Tod infolge eines kardiovaskulären Ereignisses) • Todesfälle • Laborwerte: Urinanalyse, Blutanalyse, hämatologische Analyse, Standard-Blutwerte (Glucose, Natrium, Kalium, Chlorid, Bikarbonat, Calcium, Phosphor, Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, Gesamt-Protein, LDH, Albumin, γ-Glutamyltransferase, Hepatitis-C-Antikörper, Leberwerte [ALT, AST, alkalische Phosphatase, Gesamt-Bilirubin], Kreatinphosphokinase) • Vitalparameter (Blutdruck, Puls) • Elektrokardiogramm • Anti-Alirocumab-Antikörper (ADA) nach 12, 24, 52, 78 und 86 Wochen; neutralisierende anti-Alirocumab-Antikörper bei positivem ADA-Befund • Prozentuale Änderung des hs-CRP-Werts nach 24, 52 und 78 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert • Absolute Änderung des HbA_{1c}-Werts nach 24, 52 und 78 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert • Anteil der Patienten mit berechnetem LDL-C < 25 mg/dl (0,65 mmol/l) oder < 15 mg/dl (0,39 mmol/l) bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen <p>Lebensqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D-Fragebogen zu Beginn der Studie und nach 12, 24, 36, 52 und 78 Wochen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit	<p>Clinical Trial Protocol Amendment No. 1 (13-Feb-2013):</p> <p>Ergänzung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse um neurologische und ophthalmologische Ereignisse (Vereinheitlichung der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Begründung	Phase-3-Studien zu Alirocumab, keine medizinischen Gründe) Clinical Trial Protocol Amendment No. 2 (09-Apr-2014): Ergänzung: direkte Messung des LDL-C in Woche 0 und 24 zusätzlich zur Berechnung des LDL-C (ermöglicht Bewertung der Konsistenz der berechneten LDL-C-Werte im Vergleich zu den direkt gemessenen LDL-C-Werten)
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Fallzahl von 45 Patienten (30 Patienten mit Alirocumab und 15 mit Placebo) hätte eine 95%ige Power, um einen Unterschied in der mittleren prozentualen LDL-C-Senkung von 30% mit einem 0,05 zweiseitigen Signifikanzniveau nachzuweisen (unter der Annahme einer Standardabweichung von 25% und vorausgesetzt, dass für alle Patienten der primäre Endpunkt erhoben werden kann). Um die regulatorischen Anforderungen zur Bewertung der Sicherheit von Alirocumab zu erfüllen, wurde die Fallzahl erhöht. Unter der Annahme einer 10%-Abbruchquote für die ersten drei Monate und einer 20%-Abbruchquote für die folgenden neun Monate und um mindestens 126 Patienten mit Alirocumab über 12 Monate beobachten zu können, wurde die Gesamtzahl der Studienteilnehmer auf 250 erhöht, bei einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 (Alirocumab 167: Placebo 83).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Interimsanalyse geplant oder durchgeführt. Die Auswertung der Studie erfolgte in zwei Teilen: die Hauptanalyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte wurde durchgeführt, als alle randomisierten Patienten Woche 52 der Behandlungsphase beendet hatten (Datenschnitt 16. April 2014), die finale Datenanalyse fand nach Studienende statt und beinhaltete die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte nach Woche 52 und die finale Sicherheitsauswertung. Der Sponsor konnte die Studie vorzeitig beenden. Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch wären u.a. Bedenken bezüglich der Effizienz, der Sicherheit oder der Zweckmäßigkeit gewesen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral durch das interaktive Sprachdialogsystem (IVRS, <i>Interactive Voice Response System</i>) bzw. das interaktive Webdialogsystem (IWRS, <i>Interactive Web Response System</i>).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung mittels permutierter Blöcke, Stratifizierung nach: vorausgegangenem Myokardinfarkt oder ischämischen Schlaganfall (ja/nein) sowie Statindosierung (Hochdosistherapie mit 40 oder 80 mg Atorvastatin oder 20 oder 40 mg Rosuvastatin versus Simvastatin in jeglicher Dosierung, < 40 mg Atorvastatin oder < 20 mg Rosuvastatin).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung)	Zentrale Zuteilung per Telefon/Internet (IVRS, IWRS).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrale Erstellung der Randomisierungsliste und Zuteilung der Patienten: Almac Clinical Technologies, 25 Fretz Rd, Souderton, Pennsylvania 18964, USA
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alirocumab und Placebo wurden in identisch aussehenden Autoinjektoren bereitgestellt und identisch verblindet verpackt. Die Packungen waren mit einer computergenerierten Nummer versehen, die dem Prüfarzt zum Zeitpunkt der Randomisierung bekannt gegeben wurde.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Population zur Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte: <ul style="list-style-type: none"> ITT (<i>intention-to-treat</i>)-Population: alle randomisierten Patienten, für die der LDL-C-Ausgangswert und mindestens ein LDL-C-Wert innerhalb der definierten Analysefenster bis Woche 24 bestimmt wurde, unabhängig davon, ob die Patienten eine Behandlung erhalten haben. Patienten wurden ausgewertet wie randomisiert. mITT (<i>modified intention-to-treat</i>)-Population: alle randomisierten Patienten, für die der LDL-C-Ausgangswert und mindestens ein LDL-C-Wert innerhalb der definierten Analysefenster bis Woche 24 bestimmt wurde und die zum Zeitpunkt der Messung mit der Studienintervention (Alirocumab oder Placebo) behandelt wurden. Bei Abbruch der Intervention galt der Behandlungszeitraum bis 21 Tage nach der letzten Injektion. Patienten wurden ausgewertet wie randomisiert. Population zur Auswertung der Sicherheitsendpunkte: <ul style="list-style-type: none"> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention (Alirocumab oder Placebo) erhalten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>haben. Patienten wurden ausgewertet wie behandelt.</p> <p>Population zur Bestimmung von anti-Alirocumab Antikörpern</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention (Alirocumab oder Placebo) erhalten haben und für die der Ausgangswert und mindestens eine Antikörperbestimmung nach der ersten doppelblinden Injektion verfügbar waren <p>Population zur Auswertung der Lebensqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention (Alirocumab oder Placebo) erhalten haben und bei denen die Lebensqualität zu Beginn der Studie und danach mindestens einmal innerhalb von 52 Wochen in einer der fünf Dimensionen des EQ-5D erhoben wurde <p>Statistische Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte: Primäre und sekundäre Endpunkte wurden in der ITT und mITT-Population ausgewertet.</p> <p>Primärer Endpunkt: Die prozentuale Änderung des berechneten LDL-C im Vergleich zum Ausgangswert wurde mittels MMRM (<i>mixed effect model with repeated measures</i>)-Methode in SAS[®] analysiert. Das Modell enthielt als feste Effekte Behandlung (Placebo vs. Alirocumab), Randomisierungsstrata gemäß IVRS (MI/Schlaganfall: ja vs. nein; Statin Behandlung: hoch vs. niedrig/moderat; Region: Nord-Amerika vs. West-Europa vs. Ost-Europa vs. Rest der Welt), Zeitpunkt (Woche 4, 8, 12, 16, 24, 36, 52), die Interaktionsterme Behandlung*Zeitpunkt und Strata*Zeitpunkt, sowie die stetigen festen Kovariaten LDL-C Ausgangswert und Ausgangswert*Zeitpunkt. Das Modell lieferte nach Ausgangswert adjustierte geschätzte <i>least square</i>-Mittelwerte (LSM) bei Woche 24 für beide Behandlungsgruppen mit den jeweiligen Standardfehlern (SE) und 95 % Konfidenzintervallen (KI). Mit geeigneten <i>Contrast Statements</i> wurde der Unterschied in den Schätzwerten 2-seitig auf dem Niveau 5% getestet. Innerhalb der Gruppen wurden die LSM und SE nach dem Anteil der Patienten in den Strata-Variablen in der Studienpopulation gewichtet.</p> <p>Hypothese: μ_0 und μ_1 sind die Mittelwerte der relativen Senkung des berechneten LDL-C nach 24 Wochen bei Patienten mit Placebo bzw. Alirocumab. Folgende Hypothese sollte getestet werden: $H_0: \mu_0 = \mu_1$ versus $H_1: \mu_0 \neq \mu_1$</p> <p>Sekundäre Endpunkte: Stetige, normalverteilte Endpunkte wurden mittels MMRM-Modell analog zum primären Endpunkt ausgewertet. Stetige, nicht-normalverteilte Endpunkte (Lipide: TG und LP(a)) wurden mittels eines multiplen Imputationsansatzes zum Umgang mit fehlenden Daten ausgewertet. Die prozentuale Veränderung vom Ausgangswert zu einem bestimmten Zeitpunkt wurde von beobachteten und imputierten Lipid-Werten zu diesem Zeitpunkt bestimmt. Nach multipler Imputation wurde ein robustes Regressionsmodell mit M-Schätzung für den zu interessierenden Endpunkt und mit Behandlungsgruppe, Randomisierungsstrata und entsprechendem Ausgangswert als Effekte im Modell verwendet, um Behandlungseffekte zu vergleichen. Die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>kombinierten Mittelwertschätzungen für beide Behandlungsgruppen sowie die Differenzen dieser Schätzungen und die entsprechenden Standardfehler (SEs), 95% Konfidenzintervalle und p-Werte wurden bestimmt.</p> <p>Binäre Endpunkte wurden ebenfalls mittels eines multiplen Imputationsansatzes für fehlende Daten ausgewertet. Binäre Endpunkte zu bestimmten Zeitpunkten wurden basierend auf beobachteten und imputierten Lipidwerten zu diesen Zeitpunkten bestimmt. Multiple Imputation mit anschließender stratifizierter logistischer Regression mit Behandlungsgruppe als Haupteffekt und Ausgangswert als Kovariate, stratifiziert gemäß Randomisierungsstrata, wurde verwendet, um die Behandlungsgruppen zu vergleichen. Kombinierte Schätzungen von Odds Ratio (OR) gegen Placebo, 95% Konfidenzintervall und p-Wert wurden bestimmt. Wenn logistische Regression nicht möglich war (z.B. null Responder in einem Behandlungsarm), wurden fehlende Werte mittels LOCF (<i>last observation carried forward</i>)-Ansatz kalkuliert und ein Modell der exakten bedingten logistischen Regression angewandt.</p> <p>Die sekundären Endpunkte wurden in einer hierarchischen Rangfolge ausgewertet.</p> <p>Statistische Auswertung der Sicherheitsendpunkte:</p> <p>Es erfolgte eine deskriptive Zusammenfassung der Sicherheitsendpunkte pro Behandlungsarm ohne formale Signifikanztests. Der für die Sicherheitsauswertung relevante Zeitraum reichte von der ersten bis zur letzten Verabreichung der Studienintervention (Alirocumab oder Placebo) plus 70 Tage (10 Wochen).</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen:</p> <p>Um die Homogenität des Behandlungseffekts über verschiedene Subgruppen zu untersuchen, wurde das MMRM-Modell erweitert um die Interaktionsterme: Behandlung*Subgruppenfaktor, Zeitpunkt*Subgruppenfaktor und Behandlung*Zeitpunkt*Subgruppenfaktor, sowie um den Subgruppenfaktorterm. Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurden für folgende Faktoren Subgruppenanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BMI (<30 kg/m², ≥30 kg/m) • Geschlecht (Männer/Frauen) • Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre) • Statinbehandlung (Hochdosistherapie [Atorvastatin 40 - 80 mg oder Rosuvastatin 20 - 40 mg] versus Simvastatin in jeglicher Dosis, Atorvastatin < 40 mg oder Rosuvastatin < 20 mg) • Statin mit versus ohne andere LMT zum Zeitpunkt der Randomisierung • Früherer Myokardinfarkt oder Schlaganfall (Ja/Nein) • Diabetes (Ja/Nein) • Ausgangswert LDL-C (<100, ≥100 bis <130, ≥130 bis <160, ≥160 mg/dl) (<2,59, ≥2,59 bis <3,37, ≥3,37 bis <4,14, ≥4,14 mmol/l) • Ausgangswert HDL-C (<40 mg/dl, ≥40 mg/dl / <1,04 mmol/l, ≥1,04 mmol/l) • Ausgangswert Nüchterntriglyceride (<150 mg/dl, ≥150 mg/dl / <1,7 mmol/l, ≥1,7 mmol/l) • Ausgangswert Lp (a) (<30, ≥30 bis <50, ≥50 mg/dl / <0,3, ≥0,3 bis <0,5, ≥0,5 g/L)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Moderate Niereninsuffizienz (ja/nein) <p>Innerhalb jeder Subgruppe wurde die adjustierte Mittelwertdifferenz (LS-mean difference) gegen Placebo mit SE und 95% KI berechnet. Der Interaktions-p-Wert für Behandlung*Subgruppenfaktor bei Woche 24 wurde für jeden Faktor angegeben.</p> <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <p>Fehlende Daten: Das MMRM-Modell beruht auf der MAR-Annahme (<i>missing at random</i>). Um auf Einflüsse von nicht-zufälligen Mechanismen für fehlende Daten zu testen, wurden Sensitivitätsanalysen nach folgenden Ansätzen durchgeführt: <i>Tipping-point</i>-Ansatz (im SAP präspezifiziert) sowie ein <i>Pattern-Mixture</i>-Modell (von den Zulassungsbehörden gefordert).</p> <p>Randomisierungs-Strata: MMRM-Modell mit den Strata laut eCRF anstelle der im IVRS verzeichneten Strata.</p> <p>Berechnete vs. gemessene LDL-C-Werte: ANCOVA-Modell mit gemessenen LDL-C-Werten (Ausgangswert und ein Wert innerhalb des 24-Wochen-Behandlungszeitraums).</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Alirocumab: n=167, Placebo: n=82</p> <p>b) Alirocumab: n=167, Placebo: n=81 (Patienten, die mindestens eine Dosis der geplanten Behandlung erhalten haben)</p> <p>c) Alirocumab: n=166, Placebo: n=81 (ITT-Population)</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Insgesamt wurden 322 Patienten gescreent. Davon erfüllten 73 Patienten die Einschlusskriterien nicht und 249 Patienten wurden randomisiert.</p> <p>Ein Patient in der Placebo-Gruppe erhielt keine Behandlung (Widerruf der Einverständniserklärung) und kein LDL-C-Wert wurde in der 24-Wochen-Behandlungsphase bestimmt. Der Patient wurde deshalb aus der ITT- und mITT-Population zur Analyse des primären Endpunkts sowie aus der <i>Safety</i>-Population ausgeschlossen.</p> <p>Für einen Patienten in der Alirocumab-Gruppe war kein LDL-C-Wert in der 24-Wochen-Behandlungsphase verfügbar. Der Patient wurde deshalb aus der ITT- und mITT-Population zur Analyse des primären Endpunkts ausgeschlossen.</p> <p>Studienabbrüche: siehe Flow Chart</p>
14	Aufnahme /	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	November 2012 – Januar 2015 (Zeitpunkt der Aufnahme des ersten Probanden – Zeitpunkt der letzten Visite des letzten Probanden)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.

a: nach CONSORT 2010.

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

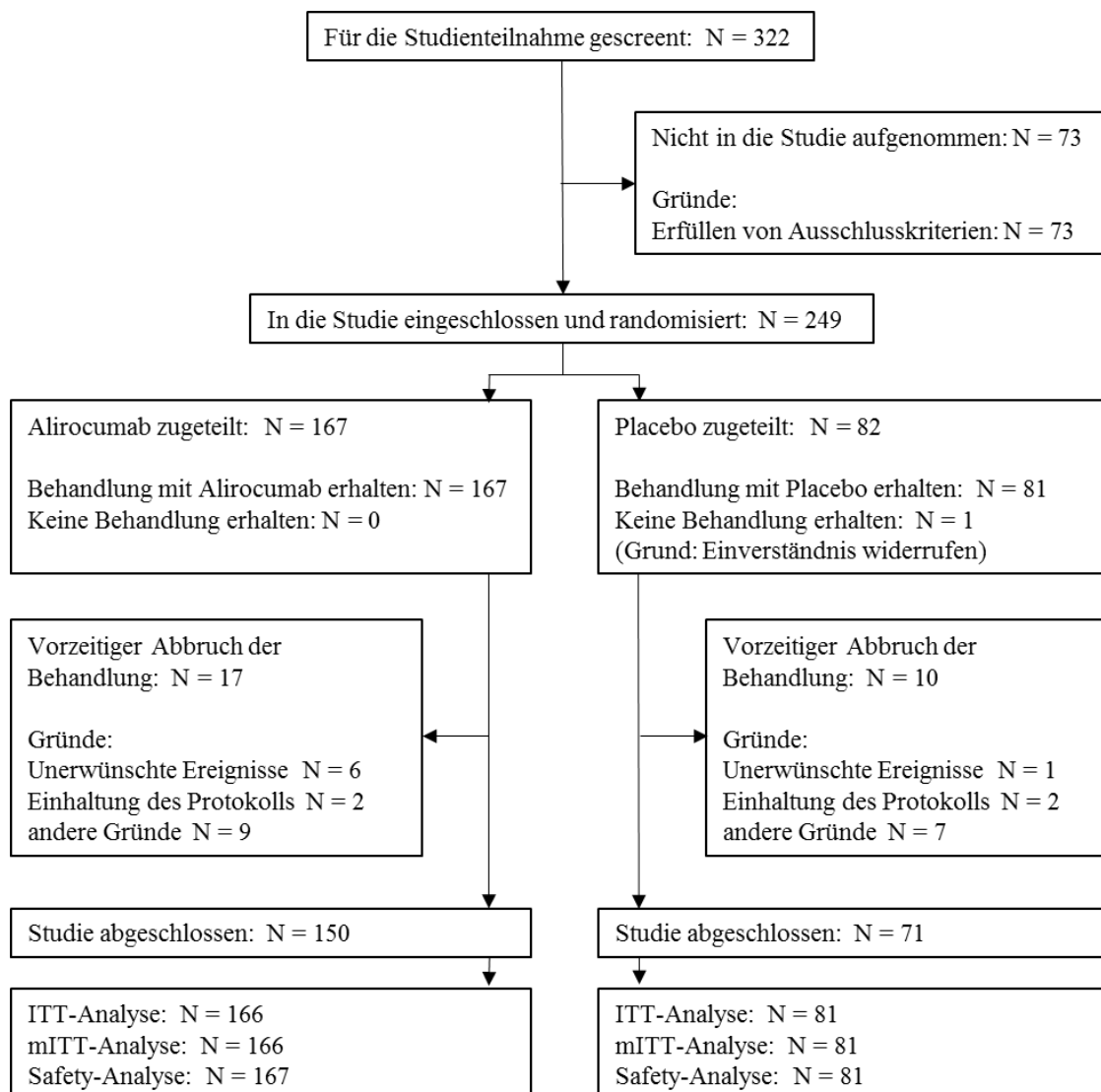


Abbildung 4-29: Patientenfluss der Studie ODYSSEY FH II

Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ODYSSEY HIGH FH

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von 150 mg Alirocumab bei HeFH-Patienten, die die für sie empfohlenen LDL-C-Zielwerte mit ihrer bestehenden LMT nicht erreicht haben.</p> <p>Primäres Ziel: Untersuchung der LDL-C-Senkung nach 24-wöchiger Behandlung mit Alirocumab in Kombination mit einer maximal tolerierten Statindosis und mit oder ohne zusätzlicher LMT im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit HeFH und LDL-C \geq 160 mg/dl (4,14 mmol/l).</p> <p>Hypothese: μ_0 und μ_1 sind die Mittelwerte der relativen Senkung des berechneten LDL-C nach 24 Wochen bei Patienten im Placebo- bzw. Alirocumab-Arm. Folgende Hypothese sollte getestet werden: $H_0: \mu_0 = \mu_1$ versus $H_1: \mu_0 \neq \mu_1$</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung des Effekts von 150 mg Alirocumab im Vergleich zu Placebo auf LDL-C nach 12-wöchiger Behandlung • Untersuchung des Effekts von 150 mg Alirocumab im Vergleich zu Placebo auf andere Lipidwerte (z.B. ApoB, non-HDL-C, Gesamtcholesterin, Lp(a), HDL-C, Triglyzeride und ApoA-1) • Untersuchung der Langzeitwirkung von Alirocumab auf LDL-C • Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Alirocumab • Untersuchung des Auftretens von anti-Alirocumab-Antikörpern (ADAs) • Bestimmung der PK von Alirocumab
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallelgruppen-Design, multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie Randomisierung im Verhältnis 2:1 (Alirocumab:Placebo)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Clinical Trial Protocol Amendment No. 1 (08-Feb-2013): Verlängerung des Zeitraums zwischen Screening Visite und Randomisierung von zwei auf drei Wochen (größere Flexibilität) Änderungen von Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA_{1c}-Grenzwert wurde von 8,5% auf 9% erhöht (bis zu diesem HbA_{1c}-Wert kann eine anti-diabetische Behandlung angepasst werden, ohne die Lipidwerte zu beeinflussen) • Formulierung geändert: „positiver HIV-Test“ (Anforderung der Gesundheitsbehörden) • „Patienten, die in anderen klinischen Studien mit Alirocumab oder anderen PCSK9-Antikörpern behandelt wurden“ (Präzisierung bezüglich Teilnahme an anderen Studien) • Laborbefunde: Hepatitis C-Test muss nicht bestätigt werden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(Antikörpernachweis reicht aus, da der RIBA-Test nicht uneingeschränkt verfügbar ist) und wiederholte TSH-Messung wird erlaubt (aufgrund bekannter Variabilität der Messung)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung: Hypersensitivität gegen „... oder einen Bestandteil der Arzneimittelzubereitung“ (Anforderung der Gesundheitsbehörden) • Verhütungsmittel muss während der gesamten Studiendauer und 10 Wochen nach der letzten Einnahme von Prüfpräparaten eingenommen werden (Präzisierung der Verhütungsdauer) <p>Clinical Trial Protocol Amendment No. 3 (26-Feb-2014): Änderungen bezüglich der statistischen Auswertung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die primäre Analyse der Wirksamkeit wird die ITT-Population untersucht (zusätzlich zur mITT-Population). • Verwendung eines MMRM-Ansatzes für den primären Endpunkt (anstelle ANCOVA) • Verwendung eines MMRM-Ansatzes für stetige sekundäre Endpunkte (anstelle ANCOVA) sowie einer logistischen Regression nach multipler Imputation für fehlende Werte für binäre sekundäre Endpunkte (anstelle exakter bedingter logistischer Regression)
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit HeFH*, deren LDL-C-Werte mit einer maximal tolerierten Statindosis** mit oder ohne weitere lipidmodifizierende Therapien nicht adäquat kontrolliert sind <p>*Die Diagnosestellung der HeFH muss entweder mittels Genotypisierung oder anhand klinischer Kriterien erfolgt sein. Die klinische Diagnose kann entweder basierend auf den Simon-Broome-Kriterien oder den Kriterien des WHO/Dutch Lipid Clinic Network Score gestellt worden sein.</p> <p>**Definition der maximal tolerierten Statindosis (jede der folgenden Optionen ist geeignet):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rosuvastatin 20 mg oder 40 mg täglich - Atorvastatin 40 mg oder 80 mg täglich - Simvastatin 80 mg täglich (seit mindestens einem Jahr) <p>Patienten, die mit keiner der oben genannten Statindosen behandelt werden können, sollten mit einer Statindosis behandelt werden, die vom Arzt für den Patienten als geeignet erachtet wird. Akzeptierte Gründe für geringere Statindosen: Nebenwirkungen, fortgeschrittenes Alter, niedriger BMI, regionale Praxis und Zulassung, Begleitmedikation, Komorbiditäten u.a.. Die Gründe müssen in der Patientenakte dokumentiert werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschriebene Einverständniserklärung <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten ohne HeFH-Diagnose nach Genotypisierung oder klinischen Kriterien • LDL-C <160 mg/dl (<4,14 mmol/l) zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -3) • Keine stabile LMT-Therapie (inklusive Statin) für mindestens vier Wochen und/oder Fenofibrat für mindestens sechs Wochen vor der Screening-Visite (Woche -3) und vom Screening bis zur

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Randomisierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einnahme eines anderen Statins als Simvastatin, Atorvastatin oder Rosuvastatin • Keine tägliche Einnahme von Simvastatin, Atorvastatin oder Rosuvastatin oder in einer nicht zugelassenen Dosierung • Tagesdosis über 80 mg Atorvastatin, 40 mg Rosuvastatin oder 40 mg Simvastatin (außer Patienten, die seit über einem Jahr mit 80 mg Simvastatin behandelt werden) • Einnahme anderer Fibrate als Fenofibrat innerhalb von sechs Wochen vor der Screening-Visite (Woche -3) • Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln oder OTC-Arzneimitteln, die die Lipidwerte beeinflussen können, in nicht stabiler Dosis für mindestens vier Wochen vor der Screening-Visite (Woche -3) und vom Screening bis zur Randomisierung • Einnahme von Produkten mit rotem Hefereis innerhalb von vier Wochen vor der Screening-Visite (Woche -3) und vom Screening bis zur Randomisierung • Durchführung einer Plasmapherese-Behandlung innerhalb von zwei Monaten vor der Screening-Visite (Woche -3) oder geplante Plasmapherese innerhalb der Studiendauer • Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris mit Krankenhausaufenthalt, perkutane koronare Intervention (PCI), Koronararterien-Bypass (CAGB), unkontrollierte Herzrhythmusstörung, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Carotis-Revaskularisation, endovaskuläre Verfahren oder operative Eingriffe bei peripheren Gefäßerkrankungen innerhalb von drei Monaten vor der Screening-Visite (Woche -3) oder vom Screening bis zur Randomisierung • Geplante PCI, CABG, Carotis-Revaskularisation oder operativer Eingriff bei peripheren Gefäßerkrankungen innerhalb der Studiendauer • Systolischer Blutdruck >160 mmHg oder diastolischer Blutdruck >100 mmHg zum Zeitpunkt des Screenings oder der Randomisierung • Herzversagen des Stadiums III oder IV (nach <i>New York Heart Association</i>) innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn • Vorausgegangene Hirnblutung • Alter < 18 Jahre zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -3) • Patienten, die nicht vor der Screening-Visite (Woche -3) zu einer Cholesterin-senkenden Diät beraten wurden • Diabetes-Diagnose innerhalb von drei Monaten vor der Randomisierung (Woche 0) oder schlecht eingestellter Diabetes zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -3) (Glykohämoglobin A_{1c} [HbA_{1c}] >9%) • Jegliche klinisch relevante unkontrollierte endokrine Erkrankung, die einen Einfluss auf Serum-Lipide oder Lipoproteine hat • Vorausgegangener bariatrischer Eingriff innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn • Gewichtsschwankungen > 5 kg innerhalb von 2 Monaten vor der Screening-Visite (Woche -3) • Bestehende HoFH

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Bekannte <i>loss-of-function</i>-Mutation oder –Polymorphismus von PCSK9 • Einnahme systemischer Kortikosteroide (Ausnahme: Ersatztherapie bei Erkrankungen der Hypophyse oder Nebennieren mit einer stabilen Dosierung für mindestens sechs Wochen vor Randomisierung (Woche 0)) • Einnahme einer kontinuierlichen Östrogen- oder Testosteron-Ersatztherapie (Ausnahme: stabile Dosierung für mindestens sechs Wochen vor Randomisierung (Woche 0) und keine geplante Änderung) • Krebserkrankung innerhalb von 5 Jahren vor Studienbeginn (Ausnahmen: adäquat behandeltes Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom oder in situ Zervixkarzinom) • Positiver HIV-Test • Behandlung mit einem anderen experimentellen Arzneimittel als Alirocumab innerhalb eines Monats • Patienten, die in anderen klinischen Studien mit Alirocumab oder anderen anti-PCSK9-Antikörpern behandelt wurden • Widerruf der Einverständniserklärung im Screening-Zeitraum • Bedingungen, die eine sichere Durchführung der Studie oder die Endpunkterhebung gefährden: schwere systemische Erkrankungen, kurze Lebenserwartung etc. • Fehlende Eignung des Patienten nach Einschätzung des Studienpersonals • Laborbefunde in der Screening-Phase (ohne Laboruntersuchungen bei Randomisierung in Woche 0): positive Tests auf Hepatitis B, Hepatitis C oder Schwangerschaft (inklusive Woche 0); Nüchtern-Triglyzeride >400 mg/dl (>4,52 mmol/l); Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) <30 ml / min / 1,73 m² nach MDRD-Gleichung (berechnet durch Zentrallabor); Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) > 3 x obere Grenze des Normalbereichs; Kreatinphosphokinase (CPK) > 3 x obere Grenze des Normalbereichs; TSH < untere Normgrenze oder > obere Normgrenze • Alle Kontraindikationen für die Hintergrundtherapien • Bekannte Hypersensitivität gegen monoklonale Antikörper oder einen Bestandteil der Arzneimittelzubereitung • Schwangere oder stillende Frauen • Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hoch wirksamen Verhütungsmethoden anwenden, oder bei denen kein Schwangerschaftstest durchgeführt werden kann. (Frauen im gebärfähigen Alter müssen zum Zeitpunkt des Screening und der Randomisierung einen bestätigten negativen Schwangerschaftstest haben. Sie müssen eine wirksame Verhütungsmethode während der gesamten Dauer der Studienbehandlung und 10 Wochen nach der letzten Einnahme von Prüfpräparaten nutzen und wiederholten Schwangerschaftstests bei den Studienvisiten zustimmen. Die angewandten Methoden der Empfängnisverhütung müssen die Kriterien für eine hoch effektive Methode der Empfängnisverhütung gemäß der "Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals (CPMP/ICH/286/95)"

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/028695en.pdf.) erfüllen. Bei Frauen nach der Menopause müssen mindestens 12 Monate seit der letzten Menstruation vergangen sein.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde in 33 aktiven Zentren (die je mindestens einen Patienten gescreent haben) in 5 Ländern durchgeführt: Kanada, Niederlande, Russland, Südafrika, USA.</p> <p>Das Projektmanagement, Monitoring und Datenmanagement wurde Medpace Inc. in Cincinnati, Ohio (US) übertragen. Statistische Analysen wurden vom Sanofi Recherche Biostatistics and Programming Department, Paris (Frankreich) übernommen.</p> <p>Covance Central Laboratory in Indianapolis, IN (US) und Genf (Schweiz) führte die klinischen Laboruntersuchungen durch und sammelte die Proben für Pharmakokinetik-Analysen. Medpace Reference Laboratories (MRL) in Cincinnati, Ohio (US) und Leuven (Belgien) analysierte die Lipidwerte. Die Regeneron Clinical Bioanalysis Group war für die Analyse der Pharmakokinetik- und Antikörper-Proben verantwortlich.</p> <p>Eine Lenkungsausschuss (<i>Steering Committee</i>) beriet den Sponsor für alle Phase 3-Studien zur LDL-C-Senkung bezüglich wissenschaftlicher und methodischer Fragen, war verantwortlich für alle wissenschaftlichen Fragestellungen während der Studie und prüfte die Empfehlungen des Daten-Monitoring-Komitees.</p> <p>Das Daten-Monitoring-Komitee war verantwortlich für die Patientensicherheit in den Phase 3-Studien zur LDL-C-Senkung. Die Mitglieder des Daten-Monitoring-Komitees prüften Berichte, die von einem unabhängigen Statistiker entblindet wurden, und sprachen Empfehlungen zur Durchführung der Studie mit Blick auf die Sicherheit der Patienten aus.</p> <p>Zusätzlich wurde ein unabhängiger, externer Mediziner für das Monitoring ernannt, der gemeinsam mit einem Mitglied des Daten-Monitoring-Komitees verantwortlich für die Überprüfung der Sicherheitsdaten und unerwünschten Ereignisse der Patienten mit wiederholten LDL-C-Werten <25 mg/dl (<0,65 mmol/l) war.</p> <p>Ein unabhängiges Komitee für klinische Ereignisse, bestehend aus Experten im Bereich der kardiovaskulären Erkrankungen, war verantwortlich für die Definition und Überprüfung der kardiovaskulären Ereignisse und Todesfälle basierend auf verblindeten Daten.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Patienten erhielten im Screening-Zeitraum eine Einzeldosis Placebo s.c. zu Übungszwecken.</p> <p>Alirocumab und Placebo wurden in identischen Fertigspritzen in einem Autoinjektor bereitgestellt und durch Selbstinjektion oder durch eine andere benannte Person verabreicht.</p> <p>Alirocumab: Sterile Lösung mit einer Konzentration von 150 mg/mL in Histidin, pH 6,0, Polysorbat 20 und Saccharose. Administration durch s.c. Injektion in den Bauch, Oberschenkel oder Oberarm.</p> <p>Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 150 mg alle zwei Wochen beginnend in Woche 0 bis Woche 76 (2 Wochen vor dem Ende der doppelblinden Behandlungsperiode) <p>Placebo: Sterile Lösung aus Histidin, pH 6,0, Polysorbat 20 und Saccharose. Administration durch s.c. Injektion in den Bauch, Oberschenkel oder</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Oberarm.</p> <ul style="list-style-type: none"> alle zwei Wochen beginnend in Woche 0 bis Woche 76 (2 Wochen vor dem Ende der doppelblinden Behandlungsperiode) <p>Begleitmedikation:</p> <p>Alle Patienten erhielten ein Statin (Simvastatin, Atorvastatin oder Rosuvastatin) in maximal verträglicher Dosis mit oder ohne anderer LMT (Ezetimib, Cholestyramin, Colestipol, Colesevelam, Nikotinsäure, Fenofibrat, Omega-3-Fettsäuren (≥1000 mg täglich)). Wenn ein Patient einen LDL-C-Wert ≥160 mg / dL (≥4,14 mmol / l) zur Screening-Visite (Woche -3) hatte und nur mit einem Statin ohne zusätzliche LMT behandelt wurde, musste in der Patientenakte berichtet werden, warum keine weitere LMT gegeben wurde.</p> <p>Die LMT durfte während der ersten 24 Wochen des Behandlungszeitraums nicht geändert werden (Ausnahme: außergewöhnliche Umstände wie z.B. Warnung des Zentrallabors aufgrund der Triglyzeridwerte). Nach der 24. Woche durfte die LMT unter bestimmten Umständen modifiziert werden, wie z.B. Warnung des Zentrallabors aufgrund der Triglyzeridwerte oder LDL-C-Werte.</p> <p>Nahrungsergänzungsmittel oder OTC-Präparate, die Lipidwerte beeinflussen können, waren nur erlaubt, wenn sie in einer stabilen Dosis mindestens vier Wochen vor der Screening-Visite (Woche -3), im Screening-Zeitraum und in den ersten 24 Wochen des Behandlungszeitraums eingenommen wurden. Nach der 24. Woche war eine Änderung erlaubt.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population, basierend auf allen LDL-C-Werten ungeachtet der Fortführung der Behandlung <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der mITT-Population, basierend auf allen LDL-C-Werten im Behandlungszeitraum Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT- und mITT-Population Prozentuale Änderung des ApoB-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT- und mITT-Population Prozentuale Änderung des non-HDL-C-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT- und mITT-Population Prozentuale Änderung des Gesamt-Cholesterin-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population Prozentuale Änderung des ApoB-, non-HDL-C- und Gesamt-Cholesterin-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 52 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population Anteil der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko*, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <70 mg/dl (1,81 mmol/l) oder Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko*, die einen berechneten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>LDL-C-Zielwert <100 mg/dl (2,59 mmol/l) nach 24 Wochen erreicht haben (ITT- und mITT-Population)</p> <p>* Die Kategorisierung des kardiovaskulären Risikos wurde in der Studie wie folgt vorgenommen:</p> <p>Patienten mit sehr hohem Risiko sind Patienten mit bestehender koronarer Herzkrankheit oder Risikoäquivalenten.</p> <p>Patienten mit hohem Risiko sind alle anderen Patienten.</p> <p>Koronare Herzkrankheit und Risikoäquivalente sind im SAP definiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Änderung des Lp(a)-, HDL-C-, Nüchterntriglyzerid- und ApoA-1-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Prozentuale Änderung des Lp(a)-, HDL-C-, Nüchterntriglyzerid- und ApoA-1-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Anteil der Patienten, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <70 mg/dl (1,81 mmol/l) nach 24 Wochen erreicht haben (ITT- und mITT-Population) • Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 78 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Anteil der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <70 mg/dl (1,81 mmol/l) oder Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <100 mg/dl (2,59 mmol/l) nach 12, 52 und 78 Wochen erreicht haben (ITT-Population) • Anteil der Patienten, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <100 mg/dl (2,59 mmol/l) nach 12, 24, 52 und 78 Wochen erreicht haben (ITT-Population) • Anteil der Patienten, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <70 mg/dl (1,81 mmol/l) nach 12, 52 und 78 Wochen erreicht haben (ITT-Population) • Absolute Änderung des berechneten LDL-C-Werts (mg/dl und mmol/l) nach 12, 24, 52 und 78 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Prozentuale Änderung des ApoB-, non-HDL-C-, Gesamt-Cholesterin-, Lp(a)-, HDL-C-, Nüchterntriglyzerid- und ApoA-1-Werts nach 52 und 78 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Absolute Änderung des ApoB/ApoA-1-Verhältnisses nach 12, 24, 52 und 78 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Anteil der Patienten, die einen ApoB-Zielwert <80 mg/dl (0,8 g/L) nach 12, 24, 52 und 78 Wochen erreicht haben (ITT-Population) • Anteil der Patienten, die einen non-HDL-C-Zielwert <100 mg/dl (2,59 mmol/l) nach 12, 24, 52 und 78 Wochen erreicht haben (ITT-Population) • Anteil der Patienten, die einen non-HDL-C-Zielwert <130 mg/dl (3,37 mmol/l) nach 12, 24, 52 und 78 Wochen erreicht haben (ITT-Population) • Anteil der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <70 mg/dl (1,81 mmol/l) und/oder 50%ige Senkung des LDL-C-Werts (wenn der berechnete

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>LDL-C-Wert >70 mg/dl (1,81 mmol/l) liegt) nach 12, 24, 52 und 78 Wochen erreicht haben (ITT-Population)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$iger Senkung des berechneten LDL-C-Werts nach 12, 24, 52 und 78 Wochen (ITT-Population) • Absolute Änderung des Gesamt-Cholesterin/HDL-C-Verhältnisses nach 12, 24, 52 und 78 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Prozentuale Änderung des Gesamt-Cholesterin-Werts nach 12 und 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der mITT-Population • Prozentuale Änderung des ApoB-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der mITT-Population • Prozentuale Änderung des non-HDL-C-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der mITT-Population • Prozentuale Änderung des Lp(a)-Werts nach 12 und 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der mITT-Population • Anteil der Patienten, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <100 mg/dl (2,59 mmol/l) nach 24 Wochen erreicht haben (mITT-Population) <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: allergische Reaktionen, darunter lokale Reaktionen an der Injektionsstelle; ALT ≥ 3-facher oberer Normwert oder ALT ≥ 2-facher Ausgangswert (wenn Ausgangswert \geq oberer Normwert); hämolytische Anämie; neurologische Ereignisse; ophthalmologische Ereignisse; Überdosis der Prüfфарznei; Schwangerschaft • Kardiovaskuläre Ereignisse: Myokardinfarkt; zerebrovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Hirnblutung, Ischämie oder Blutung im Rückenmark oder der Retina); instabile Angina pectoris mit Krankenhausaufenthalt oder Notfallbehandlung, Herzinsuffizienz mit Krankenhausaufenthalt oder Notfallbehandlung, koronare Revaskularisation, Tod infolge eines kardiovaskulären Ereignisses) • Todesfälle • Laborwerte: Urinanalyse, Blutanalyse, hämatologische Analyse, Standard-Blutwerte (Glucose, Natrium, Kalium, Chlorid, Bikarbonat, Calcium, Phosphor, Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, Gesamt-Protein, LDH, Albumin, γ-Glutamyltransferase, Hepatitis-C-Antikörper, Leberwerte [ALT, AST, alkalische Phosphatase, Gesamt-Bilirubin], Kreatinphosphokinase) • Vitalparameter (Blutdruck, Puls) • Elektrokardiogramm • Anti-Alirocumab-Antikörper (ADA) nach 12, 24, 52, 78 und 86 Wochen; neutralisierende anti-Alirocumab-Antikörper bei positivem ADA-Befund • Prozentuale Änderung des hs-CRP-Werts nach 24, 52 und 78 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert • Absolute Änderung des HbA_{1c}-Werts nach 24, 52 und 78 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit berechnetem LDL-C < 25 mg/dl (0,65 mmol/l) oder < 15 mg/dl (0,39 mmol/l) bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen Lebensqualität: <ul style="list-style-type: none"> EQ-5D-Fragebogen zu Beginn der Studie und nach 12, 24, 36, 52 und 78 Wochen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Clinical Trial Protocol Amendment No. 1 (08-Feb-2013): Ergänzung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse um neurologische und ophthalmologische Ereignisse (Vereinheitlichung der Phase-3-Studien zu Alirocumab, keine medizinischen Gründe) Clinical Trial Protocol Amendment No. 3 (26-Feb-2014): “absolute/relative Veränderung des LDL-C” geändert zu “absolute/relative Veränderung des berechneten LDL-C” (ermöglicht Bewertung der Konsistenz der berechneten LDL-C-Werte im Vergleich zu den direkt gemessenen LDL-C-Werten)
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Fallzahl von 45 Patienten (30 Patienten mit Alirocumab und 15 mit Placebo) hätte eine 95%ige Power, um einen Unterschied in der mittleren prozentualen LDL-C-Senkung von 30% mit einem 0,05 zweiseitigen Signifikanzniveau nachzuweisen (unter der Annahme einer Standardabweichung von 25% und vorausgesetzt, dass für alle Patienten der primäre Endpunkt erhoben werden kann). Um die regulatorischen Anforderungen zur Bewertung der Sicherheit von Alirocumab zu erfüllen, wurde die Fallzahl erhöht. Unter der Annahme einer 10%-Abbruchquote für die ersten drei Monate und einer 20%-Abbruchquote für die folgenden neun Monate und um mindestens 50 Patienten mit Alirocumab über 12 Monate beobachten zu können, wurde die Gesamtzahl der Studienteilnehmer auf 105 erhöht, bei einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 (Alirocumab 70: Placebo 35).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Interimsanalyse geplant oder durchgeführt. Die Auswertung der Studie erfolgte in zwei Teilen: die Hauptanalyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte wurde durchgeführt, als alle randomisierten Patienten Woche 52 der Behandlungsphase beendet hatten (Datenschnitt 19. Mai 2014), die finale Datenanalyse fand nach Studienende statt und beinhaltete die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte nach Woche 52 und die finale Sicherheitsauswertung. Der Sponsor konnte die Studie vorzeitig beenden. Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch waren Informationen zu einem negativen Nutzen-Risiko-Verhältnis von Alirocumab.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral durch das interaktive Sprachdialogsystem (IVRS, <i>Interactive Voice Response System</i>) bzw. das interaktive Webdialogsystem (IWRS, <i>Interactive Web Response System</i>).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung mittels permutierter Blöcke, Stratifizierung nach: vorausgegangenem Myokardinfarkt oder ischämischen Schlaganfall (ja/nein), Statindosierung (Hochdosistherapie mit 40 oder 80 mg Atorvastatin oder 20 oder 40 mg Rosuvastatin versus

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Simvastatin in jeglicher Dosierung, < 40 mg Atorvastatin oder < 20 mg Rosuvastatin) und geographische Region.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Zuteilung per Telefon/Internet (IVRS, IWRS).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrale Erstellung der Randomisierungsliste und Zuteilung der Patienten: Almac Clinical Technologies, 25 Fretz Rd, Souderton, Pennsylvania 18964, USA Almac Clinical Technologies, Seagoe Industrial Estate, Craigavon BT63 5UA, UNITED KINGDOM
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alirocumab und Placebo wurden in identisch aussehenden Autoinjektoren bereitgestellt und identisch verblindet verpackt. Die Packungen waren mit einer computergenerierten Nummer versehen, die dem Prüfarzt zum Zeitpunkt der Randomisierung bekannt gegeben wurde.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Population zur Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte: <ul style="list-style-type: none"> ITT (<i>intention-to-treat</i>)-Population: alle randomisierten Patienten, für die der LDL-C-Ausgangswert und mindestens ein LDL-C-Wert innerhalb der definierten Analysefenster bis Woche 24 bestimmt wurde, unabhängig davon, ob die Patienten eine Behandlung erhalten haben. Patienten wurden ausgewertet wie randomisiert. mITT (<i>modified intention-to-treat</i>)-Population: alle randomisierten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten, für die der LDL-C-Ausgangswert und mindestens ein LDL-C-Wert innerhalb der definierten Analysefenster bis Woche 24 bestimmt wurde und die zum Zeitpunkt der Messung mit der Studienintervention (Alirocumab oder Placebo) behandelt wurden. Bei Abbruch der Intervention galt der Behandlungszeitraum bis 21 Tage nach der letzten Injektion. Patienten wurden ausgewertet wie randomisiert.</p> <p>Population zur Auswertung der Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention (Alirocumab oder Placebo) erhalten haben. Patienten wurden ausgewertet wie behandelt. <p>Population zur Bestimmung von anti-Alirocumab-Antikörpern</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention (Alirocumab oder Placebo) erhalten haben und für die der Ausgangswert und mindestens eine Antikörperbestimmung nach der ersten doppelblinden Injektion verfügbar waren <p>Population zur Auswertung der Lebensqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention (Alirocumab oder Placebo) erhalten haben und bei denen die Lebensqualität zu Beginn der Studie und danach mindestens einmal innerhalb von 52 Wochen in einer der fünf Dimensionen des EQ-5D erhoben wurde <p>Statistische Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte: Primäre und sekundäre Endpunkte wurden in der ITT und mITT-Population ausgewertet.</p> <p>Primärer Endpunkt: Die prozentuale Änderung des berechneten LDL-C im Vergleich zum Ausgangswert wurde mittels MMRM (<i>mixed effect model with repeated measures</i>)-Methode in SAS[®] analysiert. Das Modell enthielt als feste Effekte Behandlung (Placebo vs. Alirocumab), Randomisierungsstrata gemäß IVRS (MI/Schlaganfall: ja vs. nein; Statin Behandlung: hoch vs. niedrig/moderat; Region: Nord-Amerika vs. West-Europa vs. Ost-Europa vs. Rest der Welt), Zeitpunkt (Woche 4, 8, 12, 16, 24, 36, 52), die Interaktionsterme Behandlung*Zeitpunkt und Strata*Zeitpunkt, sowie die stetigen festen Kovariaten LDL-C Ausgangswert und Ausgangswert*Zeitpunkt. Das Modell lieferte nach Ausgangswert adjustierte geschätzte <i>least square</i>-Mittelwerte (LSM) bei Woche 24 für beide Behandlungsgruppen mit den jeweiligen Standardfehlern (SE) und 95 % Konfidenzintervallen (KI). Mit geeigneten <i>Contrast Statements</i> wurde der Unterschied in den Schätzwerten 2-seitig auf dem Niveau 5% getestet. Innerhalb der Gruppen wurden die LSM und SE nach dem Anteil der Patienten in den Strata-Variablen in der Studienpopulation gewichtet.</p> <p>Hypothese: μ_0 und μ_1 sind die Mittelwerte der relativen Senkung des berechneten LDL-C nach 24 Wochen bei Patienten mit Placebo bzw. Alirocumab. Folgende Hypothese sollte getestet werden: $H_0: \mu_0 = \mu_1$ versus $H_1: \mu_0 \neq \mu_1$</p> <p>Sekundäre Endpunkte: Stetige, normalverteilte Endpunkte wurden mittels MMRM-Modell</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>analog zum primären Endpunkt ausgewertet.</p> <p>Stetige, nicht-normalverteilte Endpunkte (Lipide: TG und LP(a)) wurden mittels eines multiplen Imputationsansatzes zum Umgang mit fehlenden Daten ausgewertet. Die prozentuale Veränderung vom Ausgangswert zu einem bestimmten Zeitpunkt wurde von beobachteten und imputierten Lipid-Werten zu diesem Zeitpunkt bestimmt. Nach multipler Imputation wurde ein robustes Regressionsmodell mit M-Schätzung für den zu interessierenden Endpunkt und mit Behandlungsgruppe, Randomisierungsstrata und entsprechendem Ausgangswert als Effekte im Modell verwendet, um Behandlungseffekte zu vergleichen. Die kombinierten Mittelwertschätzungen für beide Behandlungsgruppen sowie die Differenzen dieser Schätzungen und die entsprechenden Standardfehler (SEs), 95% Konfidenzintervalle und p-Werte wurden bestimmt.</p> <p>Binäre Endpunkte wurden ebenfalls mittels eines multiplen Imputationsansatzes für fehlende Daten ausgewertet. Binäre Endpunkte zu bestimmten Zeitpunkten wurden basierend auf beobachteten und imputierten Lipidwerten zu diesen Zeitpunkten bestimmt. Multiple Imputation mit anschließender stratifizierter logistischer Regression mit Behandlungsgruppe als Haupteffekt und Ausgangswert als Kovariate, stratifiziert gemäß Randomisierungsstrata, wurde verwendet, um die Behandlungsgruppen zu vergleichen. Kombinierte Schätzungen von Odds Ratio (OR) gegen Placebo, 95% Konfidenzintervall und p-Wert wurden bestimmt. Wenn logistische Regression nicht möglich war (z.B. null Responder in einem Behandlungsarm), wurden fehlende Werte mittels LOCF (<i>last observation carried forward</i>)-Ansatz kalkuliert und ein Modell der exakten bedingten logistischen Regression angewandt.</p> <p>Die sekundären Endpunkte wurden in einer hierarchischen Rangfolge ausgewertet.</p> <p>Statistische Auswertung der Sicherheitsendpunkte:</p> <p>Es erfolgte eine deskriptive Zusammenfassung der Sicherheitsendpunkte pro Behandlungsarm ohne formale Signifikanztests. Der für die Sicherheitsauswertung relevante Zeitraum reichte von der ersten bis zur letzten Verabreichung der Studienintervention (Alirocumab oder Placebo) plus 70 Tage (10 Wochen).</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen:</p> <p>Um die Homogenität des Behandlungseffekts über verschiedene Subgruppen zu untersuchen, wurde das MMRM-Modell erweitert um die Interaktionsterme: Behandlung*Subgruppenfaktor, Zeitpunkt*Subgruppenfaktor und Behandlung*Zeitpunkt*Subgruppenfaktor, sowie um den Subgruppenfaktorterm. Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurden für folgende Faktoren Subgruppenanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BMI (<30 kg/m², ≥30 kg/m) • Geschlecht (Männer/Frauen) • Region (Nordamerika, Europa, restliche Welt) • Statinbehandlung (Hochdosistherapie [Atorvastatin 40 - 80 mg oder Rosuvastatin 20 - 40 mg] versus Simvastatin in jeglicher Dosis, Atorvastatin < 40 mg oder Rosuvastatin < 20 mg) • Statin mit versus ohne andere LMT zum Zeitpunkt der Randomisierung • Früherer Myokardinfarkt oder Schlaganfall (Ja/Nein)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Ausgangswert LDL-C (<190 mg/dl, ≥190 mg/dl) (<4,91 mmol/l, ≥4,91 mmol/l) • Ausgangswert HDL-C (<40 mg/dl, ≥40 mg/dl / <1,04 mmol/l, ≥1,04 mmol/l) • Ausgangswert Nüchtertriglyzeride (<150 mg/dl, ≥150 mg/dl / <1,7 mmol/l, ≥1,7 mmol/l) • Ausgangswert Lp (a) (<30, ≥30 bis <50, ≥50 mg/dl / <0,3, ≥0,3 bis <0,5, ≥0,5 g/L) <p>Innerhalb jeder Subgruppe wurde die adjustierte Mittelwertdifferenz (LS-mean difference) gegen Placebo mit SE und 95% KI berechnet. Der Interaktions-p-Wert für Behandlung*Subgruppenfaktor bei Woche 24 wurde für jeden Faktor angegeben.</p> <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <p>Fehlende Daten: Das MMRM-Modell beruht auf der MAR-Annahme (<i>missing at random</i>). Um auf Einflüsse von nicht-zufälligen Mechanismen für fehlende Daten zu testen, wurden Sensitivitätsanalysen nach folgenden Ansätzen durchgeführt: <i>Tipping-point</i>-Ansatz (im SAP präspezifiziert) sowie ein <i>Pattern-Mixture</i>-Modell (von den Zulassungsbehörden gefordert).</p> <p>Randomisierungs-Strata: MMRM-Modell mit den Strata laut eCRF anstelle der im IVRS verzeichneten Strata.</p> <p>Berechnete vs. gemessene LDL-C-Werte: ANCOVA-Modell mit gemessenen LDL-C-Werten (Ausgangswert und ein Wert innerhalb des 24-Wochen-Behandlungszeitraums).</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Alirocumab: n=72, Placebo: n=35</p> <p>b) Alirocumab: n=72, Placebo: n=35 (Patienten, die mindestens eine Dosis der geplanten Behandlung erhalten haben)</p> <p>c) Alirocumab: n=71, Placebo: n=35 (ITT-Population)</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Insgesamt wurden 206 Patienten gescreent. Davon erfüllten 99 Patienten die Einschlusskriterien nicht und 107 Patienten wurden randomisiert.</p> <p>Alle 107 Patienten erhielten eine Behandlung und wurden in die Safety-Population eingeschlossen.</p> <p>Für einen Patienten der Alirocumab-Gruppe war kein Ausgangswert für LDL-C sowie kein LDL-C-Wert innerhalb der definierten Analysefenster</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		bis Woche 24 und innerhalb des Behandlungszeitraums mit der Studienintervention verfügbar. Der Patient wurde deshalb aus der ITT- und mITT-Population ausgeschlossen. Studienabbrüche: siehe Flow Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Juni 2012 – Januar 2015 (Zeitpunkt der Aufnahme des ersten Probanden – Zeitpunkt der letzten Visite des letzten Probanden)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
a: nach CONSORT 2010.		

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

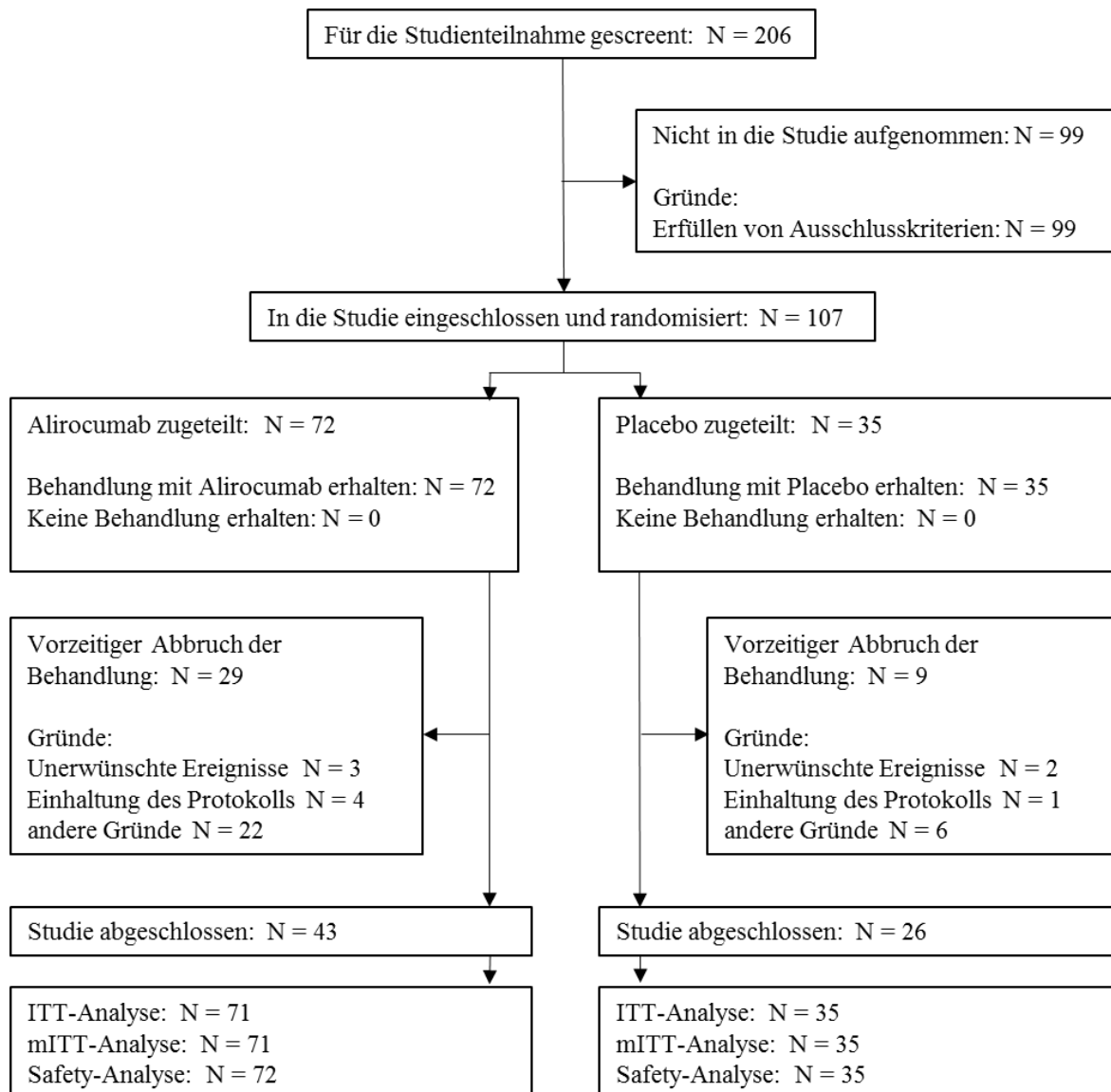


Abbildung 4-30: Patientenfluss der Studie ODYSSEY HIGH FH

Tabelle 4-92 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ODYSSEY COMBO I

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab bei Patienten mit Hypercholesterinämie und bestehender koronarer Herzkrankheit oder Risikoäquivalente, deren LDL-C-Werte mit einer maximal tolerierten Statindosis mit oder ohne weitere lipidmodifizierende Therapien (LMT) nicht adäquat kontrolliert sind</p> <p>Primäres Ziel: Untersuchung der LDL-C-Senkung nach 24-wöchiger Behandlung mit Alirocumab in Kombination mit einer maximal tolerierten Statindosis mit oder ohne zusätzliche LMT im Vergleich zu Placebo bei HC-Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko.</p> <p>Hypothese: μ_0 und μ_1 sind die Mittelwerte der prozentualen Senkung des berechneten LDL-C nach 24 Wochen bei Patienten im Placebo- bzw. Alirocumab-Arm. Folgende Hypothese sollte getestet werden: $H_0: \mu_0 = \mu_1$ versus $H_1: \mu_0 \neq \mu_1$</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung des Effekts von 75 mg Alirocumab im Vergleich zu Placebo auf LDL-C nach 12-wöchiger Behandlung • Untersuchung des Effekts von 75 mg Alirocumab im Vergleich zu Placebo auf andere Lipidwerte (z.B. ApoB, non-HDL-C, Gesamtcholesterin, Lp(a), HDL-C, Triglyzeride und ApoA-1) • Untersuchung der Langzeitwirkung von Alirocumab auf LDL-C • Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Alirocumab • Untersuchung des Auftretens von anti-Alirocumab-Antikörpern (ADAs)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallelgruppen-Design, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie Randomisierung im Verhältnis 2:1 (Alirocumab:Placebo)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Hypercholesterinämie und bestehender koronarer Herzkrankheit[#] oder Risikoäquivalente^{##}, deren LDL-C-Werte mit einer maximal tolerierten Statindosis* mit oder ohne weitere lipidmodifizierende Therapien (LMT)** nicht adäquat kontrolliert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>sind</p> <p>*Definition der maximal tolerierten Statindosis (jede der folgenden Optionen ist geeignet):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rosuvastatin 20 mg oder 40 mg täglich - Atorvastatin 40 mg oder 80 mg täglich - Simvastatin 80 mg täglich (seit mindestens einem Jahr) <p>Patienten, die mit keiner der oben genannten Statindosen behandelt werden können, sollten mit einer Statindosis behandelt werden, die vom Arzt für den Patienten als geeignet erachtet wird. Akzeptierte Gründe für geringere Statindosen: Nebenwirkungen, fortgeschrittenes Alter, niedriger BMI, regionale Praxis und Zulassung, Begleitmedikation, Komorbiditäten u.a.. Die Gründe müssen in der Patientenakte dokumentiert werden.</p> <p>**LMT-Therapie (inklusive Statin) ist stabil für mindestens vier Wochen und/oder Fenofibrat für mindestens sechs Wochen vor der Screening-Visite (Woche -2)</p> <p>#Definition der koronaren Herzkrankheit: Akuter oder stummer Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, koronare Revaskularisation, andere diagnostizierte, klinisch relevante koronare Herzkrankheit</p> <p>##Definition der Risikoäquivalente: Periphere arterielle Verschlusskrankheit, ischämischer Schlaganfall, moderate Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 und mindestens zwei weitere Risikofaktoren, wie Bluthochdruck, Knöchel-Arm-Index ≤ 0.90, Mikroalbuminurie oder Makroalbuminurie, [pre-]proliferative diabetische Retinopathie oder Laserbehandlung einer diabetischen Retinopathie, familiäre Häufung koronarer Herzkrankheit).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschriebene Einverständniserklärung <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten ohne bekannte koronare Herzkrankheit oder Risikoäquivalente. • LDL-C <70 mg/dl ($<1,81$ mmol/l) zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -2) bei Patienten mit vorangegangener kardiovaskulärer Erkrankung (koronare Herzkrankheit, ischämischer Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit) • LDL-C <100 mg/dl ($<2,59$ mmol/l) zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -2) bei Patienten ohne bestehende kardiovaskuläre Erkrankung • Keine stabile LMT-Therapie (inklusive Statin) für mindestens vier Wochen und/oder Fenofibrat für mindestens sechs Wochen vor der Screening-Visite (Woche -2) und vom Screening bis zur Randomisierung • Einnahme eines anderen Statins als Simvastatin, Atorvastatin oder Rosuvastatin • Keine tägliche Einnahme von Simvastatin, Atorvastatin oder Rosuvastatin oder in einer nicht zugelassenen Dosierung • Tagesdosis über 80 mg Atorvastatin, 40 mg Rosuvastatin oder 40 mg Simvastatin (außer Patienten, die seit über einem Jahr mit 80 mg Simvastatin behandelt werden) • Einnahme anderer Fibrate als Fenofibrat innerhalb von sechs Wochen vor der Screening-Visite (Woche -2) • Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln oder OTC-Arzneimitteln,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>die die Lipidwerte beeinflussen können, in nicht stabiler Dosis für mindestens vier Wochen vor der Screening-Visite (Woche -2) und vom Screening bis zur Randomisierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einnahme von Produkten mit rotem Hefereis innerhalb von vier Wochen vor der Screening-Visite (Woche -2) und vom Screening bis zur Randomisierung • Durchführung einer Plasmapherese-Behandlung innerhalb von zwei Monaten vor der Screening-Visite (Woche -2) oder geplante Plasmapherese innerhalb der Studiendauer • Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris mit Krankenhausaufenthalt, perkutane koronare Intervention (PCI), Koronararterien-Bypass (CAGB), unkontrollierte Herzrhythmusstörung, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Carotis-Revaskularisation, endovaskuläre Verfahren oder operative Eingriffe bei peripheren Gefäßerkrankungen innerhalb von drei Monaten vor der Screening-Visite (Woche -2) oder vom Screening bis zur Randomisierung • Geplante PCI, CABG, Carotis-Revaskularisation oder operativer Eingriff bei peripheren Gefäßerkrankungen innerhalb der Studiendauer • Systolischer Blutdruck >160 mmHg oder diastolischer Blutdruck >100 mmHg zum Zeitpunkt des Screenings oder der Randomisierung • Herzversagen des Stadiums III oder IV (nach <i>New York Heart Association</i>) innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn • Vorausgegangene Hirnblutung • Alter < 18 Jahre zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -2) • Patienten, die nicht vor der Screening-Visite (Woche -2) zu einer Cholesterin-senkenden Diät beraten wurden • Diabetes-Diagnose innerhalb von drei Monaten vor der Randomisierung (Woche 0) oder schlecht eingestellter Diabetes zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -2) (Glykohämoglobin A_{1c} [HbA_{1c}] >8,5%) • Jegliche klinisch relevante unkontrollierte endokrine Erkrankung, die einen Einfluss auf Serum-Lipide oder Lipoproteine hat <ul style="list-style-type: none"> • Vorausgegangener bariatrischer Eingriff innerhalb von 12 Monaten vor der Screening-Visite (Woche -2) • Gewichtsschwankungen > 5 kg innerhalb von 2 Monaten vor der Screening-Visite (Woche -2) • Bestehende HoFH oder HeFH • Bekannte <i>loss-of-function</i>-Mutation oder –Polymorphismus von PCSK9 • Einnahme systemischer Kortikosteroide (Ausnahme: Ersatztherapie bei Erkrankungen der Hypophyse oder Nebennieren mit einer stabilen Dosierung für mindestens sechs Wochen vor Randomisierung (Woche 0)) • Einnahme einer kontinuierlichen Östrogen- oder Testosteron-Ersatztherapie (Ausnahme: stabile Dosierung für mindestens sechs Wochen vor der Screening-Visite (Woche -2) und keine geplante Änderung) • Krebserkrankung innerhalb von 5 Jahren vor Studienbeginn

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(Ausnahmen: adäquat behandeltes Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom oder in situ Zervixkarzinom)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Positiver HIV-Test • Behandlung mit einem anderen experimentellen Arzneimittel als Alirocumab innerhalb eines Monats • Patienten, die in anderen klinischen Studien mit Alirocumab oder anderen anti-PCSK9-Antikörpern behandelt wurden • Widerruf der Einverständniserklärung im Screening-Zeitraum • Bedingungen, die eine sichere Durchführung der Studie oder die Endpunkterhebung gefährden: schwere systemische Erkrankungen, kurze Lebenserwartung etc. • Fehlende Eignung des Patienten nach Einschätzung des Studienpersonals • Laborbefunde in der Screening-Phase (ohne Laboruntersuchungen bei Randomisierung in Woche 0): positive Tests auf Hepatitis B, Hepatitis C oder Schwangerschaft (inklusive Woche 0); Nüchtern-Triglyzeride >400 mg/dl (>4,52 mmol/l); Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) <30 ml / min / 1,73 m²; Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) > 3 x obere Grenze des Normalbereichs; Kreatinphosphokinase (CPK) > 3 x obere Grenze des Normalbereichs; TSH < untere Normgrenze oder > obere Normgrenze • Alle Kontraindikationen für die Hintergrundtherapien • Bekannte Hypersensitivität gegen monoklonale Antikörper oder einen Bestandteil der Arzneimittelzubereitung • Schwangere oder stillende Frauen • Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hoch wirksamen Verhütungsmethoden anwenden, oder bei denen kein Schwangerschaftstest durchgeführt werden kann. (Frauen im gebärfähigen Alter müssen zum Zeitpunkt des Screening und der Randomisierung einen bestätigten negativen Schwangerschaftstest haben. Sie müssen eine wirksame Verhütungsmethode während der gesamten Dauer der Studienbehandlung und 10 Wochen nach der letzten Einnahme von Prüfpräparaten nutzen und wiederholten Schwangerschaftstests bei den Studienvisiten zustimmen. Die angewandten Methoden der Empfängnisverhütung müssen die Kriterien für eine hoch effektive Methode der Empfängnisverhütung gemäß der "Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals (CPMP/ICH/286/95" http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/028695en.pdf.) erfüllen. Bei Frauen nach der Menopause müssen mindestens 12 Monate seit der letzten Menstruation vergangen sein.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde in 88 aktiven Zentren (die je mindestens einen Patienten gescreent haben) in den USA durchgeführt.</p> <p>Das Projektmanagement, Monitoring und Datenmanagement wurde Medpace Inc. in Cincinnati, Ohio (US) übertragen. Statistische Analysen wurden vom Sanofi Recherche Biostatistics and Programming Department, Paris (Frankreich) übernommen.</p> <p>Covance Central Laboratory in Indianapolis, IN (US) führte die klinischen Laboruntersuchungen durch und sammelte die Proben für Antikörper- und Pharmakokinetik-Analysen. Medpace Reference</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Laboratories (MRL) in Cincinnati, Ohio (US) analysierte die Lipidwerte. Die Regeneron Clinical Bioanalysis Group war für die Analyse der Pharmakokinetik- und Antikörper-Proben verantwortlich.</p> <p>Eine Lenkungsausschuss (<i>Steering Committee</i>) beriet den Sponsor für alle Phase 3-Studien zur LDL-C-Senkung bezüglich wissenschaftlicher und methodischer Fragen, war verantwortlich für alle wissenschaftlichen Fragestellungen während der Studie und prüfte die Empfehlungen des Daten-Monitoring-Komitees.</p> <p>Das Daten-Monitoring-Komitee war verantwortlich für die Patientensicherheit in den Phase 3-Studien zur LDL-C-Senkung. Die Mitglieder des Daten-Monitoring-Komitees prüften Berichte, die von einem unabhängigen Statistiker entblindet wurden, und sprachen Empfehlungen zur Durchführung der Studie mit Blick auf die Sicherheit der Patienten aus.</p> <p>Zusätzlich wurde ein unabhängiger, externer Mediziner für das Monitoring ernannt, der gemeinsam mit einem Mitglied des Daten-Monitoring-Komitees verantwortlich für die Überprüfung der Sicherheitsdaten und unerwünschten Ereignisse der Patienten mit wiederholten LDL-C-Werten <25 mg/dl (<0,65 mmol/l) war.</p> <p>Ein unabhängiges Komitee für klinische Ereignisse, bestehend aus Experten im Bereich der kardiovaskulären Erkrankungen, war verantwortlich für die Definition und Überprüfung der kardiovaskulären Ereignisse und Todesfälle basierend auf verblindeten Daten.</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Patienten erhielten im Screening-Zeitraum eine Einzeldosis Placebo s.c. zu Übungszwecken.</p> <p>Alirocumab und Placebo wurden in identischen Fertigspritzen in einem Autoinjektor bereitgestellt und durch Selbstinjektion oder durch eine andere benannte Person verabreicht.</p> <p>Alirocumab:</p> <p>Sterile Lösung mit einer Konzentration von 75 mg/mL oder 150 mg/mL in Histidin, pH 6,0, Polysorbat 20 und Saccharose. Administration durch s.c. Injektion in den Bauch, Oberschenkel oder Oberarm, rotierende Administration wird empfohlen.</p> <p>Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 75 mg alle zwei Wochen beginnend in Woche 0 bis Woche 12, • 75 mg oder 150 mg alle zwei Wochen (basierend auf dem LDL-C-Wert in Woche 8) von Woche 12 bis 50 (2 Wochen vor dem Ende der doppelblinden Behandlungsperiode) <p>Placebo:</p> <p>Sterile Lösung aus Histidin, pH 6,0, Polysorbat 20 und Saccharose. Administration durch s.c. Injektion in den Bauch, Oberschenkel oder Oberarm, rotierende Administration wird empfohlen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • alle zwei Wochen beginnend in Woche 0 bis Woche 50 (2 Wochen vor dem Ende der doppelblinden Behandlungsperiode) <p>Begleitmedikation:</p> <p>Alle Patienten erhielten ein Statin (Simvastatin, Atorvastatin oder Rosuvastatin) in maximal verträglicher Dosis mit oder ohne anderer LMT (Ezetimib, Cholestyramin, Colestipol, Colesevelam, Nikotinsäure, Fenofibrat, Omega-3-Fettsäuren (≥1000 mg täglich)). Wenn ein Patient einen LDL-C-Wert ≥160 mg / dL (≥4,14 mmol / l) zur Screening-Visite (Woche -3) hatte und nur mit einem Statin ohne zusätzliche LMT behandelt wurde, musste in der Patientenakte berichtet werden, warum</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>keine weitere LMT gegeben wurde.</p> <p>Die LMT durfte während der ersten 24 Wochen des Behandlungszeitraums nicht geändert werden (Ausnahme: außergewöhnliche Umstände wie z.B. Warnung des Zentrallabors aufgrund der Triglyzeridwerte). Nach der 24. Woche durfte die LMT unter bestimmten Umständen modifiziert werden, wie z.B. Warnung des Zentrallabors aufgrund der Triglyzeridwerte oder LDL-C-Werte.</p> <p>Nahrungsergänzungsmittel oder OTC-Präparate, die Lipidwerte beeinflussen können, waren nur erlaubt, wenn sie in einer stabilen Dosis mindestens vier Wochen vor der Screening-Visite (Woche -2), im Screening-Zeitraum und in den ersten 24 Wochen des Behandlungszeitraums eingenommen wurden. Nach der 24. Woche war eine Änderung erlaubt.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population, basierend auf allen LDL-C-Werten ungeachtet der Fortführung der Behandlung <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der mITT-Population, basierend auf allen LDL-C-Werten im Behandlungszeitraum • Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT- und mITT-Population • Prozentuale Änderung des ApoB-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT- und mITT-Population • Prozentuale Änderung des non-HDL-C-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT- und mITT-Population • Prozentuale Änderung des Gesamt-Cholesterin-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Prozentuale Änderung des ApoB-, non-HDL-C- und Gesamt-Cholesterin-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 52 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Anteil der Patienten, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <70 mg/dl (1,81 mmol/l) nach 24 Wochen erreicht haben (ITT- und mITT-Population) • Prozentuale Änderung des Lp(a)-, HDL-C-, Nüchterntriglyzerid- und ApoA-1-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Prozentuale Änderung des Lp(a)-, HDL-C-, Nüchterntriglyzerid- und ApoA-1-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • Unerwünschte Ereignisse, die zum dauerhaften Abbruch der Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>führen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: allergische Reaktionen, darunter lokale Reaktionen an der Injektionsstelle; ALT \geq 3-facher oberer Normwert oder ALT \geq 2-facher Ausgangswert (wenn Ausgangswert \geq oberer Normwert); hämolytische Anämie; neurologische Ereignisse; ophtalmologische Ereignisse; Überdosis der Prüfфарznei; Schwangerschaft • Kardiovaskuläre Ereignisse: Tod infolge eines kardiovaskulären Ereignisses, Myokardinfarkt; Schlaganfall (\pm Todesfolge), instabile Angina pectoris mit Krankenhausaufenthalt oder Notfallbehandlung, Herzinsuffizienz mit Krankenhausaufenthalt oder Notfallbehandlung, koronare Revaskularisation,) • Todesfälle • Laborwerte: Urinanalyse, Blutanalyse, hämatologische Analyse, Standard-Blutwerte (Glucose, Natrium, Kalium, Chlorid, Bicarbonat, Calcium, Phosphor, Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, Gesamt-Protein, LDH, Albumin, γ-Glutamyltransferase, Hepatitis-C-Antikörper, Leberwerte [ALT, AST, alkalische Phosphatase, Gesamt-Bilirubin], Kreatinphosphokinase) • Vitalparameter (Blutdruck, Puls) • Elektrokardiogramm • Anti-Alirocumab-Antikörper (ADA) nach 12, 24 und 52 Wochen; neutralisierende anti-Alirocumab-Antikörper bei positivem ADA-Befund • Prozentuale Änderung des hs-CRP-Werts nach 24 und 52 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert • Absolute Änderung des HbA_{1c}-Werts im Vergleich zum Ausgangswert (Woche -2, Woche 24, Woche 52) • Anteil der Patienten mit berechnetem LDL-C < 25 mg/dl (0,65 mmol/l) oder < 15 mg/dl (0,39 mmol/l) bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen <p>Lebensqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D-Fragebogen zu Beginn der Studie und nach 12, 24, 36 und 52 Wochen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Clinical Trial Protocol Amendment No. 1 (28-Feb-2013): Ergänzung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse um neurologische und ophtalmologische Ereignisse (Vereinheitlichung der Phase-3-Studien zu Alirocumab, keine medizinischen Gründe)</p> <p>Clinical Trial Protocol Amendment No. 2 (26-Feb-2014): Änderungen bezüglich der statistischen Auswertung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die primäre Analyse der Wirksamkeit wird die ITT-Population untersucht (zusätzlich zur mITT-Population). • Verwendung eines MMRM-Ansatzes für den primären Endpunkt mit der Annahme einer Normalverteilung • Bei nicht normalverteilten Daten wurde die multiple Imputation für fehlende Werte verwendet. Diese Methode wurde auch bei binären Endpunkten mit folgender logistischer Regression angewendet. • Analyse der primären und sekundären Endpunkte in der mITT-Population

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Eine Fallzahl von 45 Patienten (30 Patienten mit Alirocumab und 15 mit Placebo) hätte eine 95%ige Power, um einen Unterschied in der mittleren prozentualen LDL-C-Senkung von 30% mit einem 0,05 zweiseitigen Signifikanzniveau nachzuweisen (unter der Annahme einer Standardabweichung von 25% und vorausgesetzt, dass für alle Patienten der primäre Endpunkt erhoben werden kann).</p> <p>Um die regulatorischen Anforderungen zur Bewertung der Sicherheit von Alirocumab zu erfüllen, wurde die Fallzahl erhöht. Unter der Annahme einer 10%-Abbruchquote für die ersten drei Monate und einer 20%-Abbruchquote für die folgenden neun Monate und um mindestens 147 Patienten mit Alirocumab über 12 Monate beobachten zu können, wurde die Gesamtzahl der Studienteilnehmer auf 306 erhöht, bei einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 (Alirocumab 204: Placebo 102).</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wurde keine Interimsanalyse geplant oder durchgeführt.</p> <p>Der Sponsor konnte die Studie vorzeitig beenden. Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch wären u.a. Bedenken bezüglich der Effizienz, der Sicherheit oder der Zweckmäßigkeit gewesen.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral durch das interaktive Sprachdialogsystem (IVRS, <i>Interactive Voice Response System</i>) bzw. das interaktive Webdialogsystem (IWRS, <i>Interactive Web Response System</i>).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung mittels permutierter Blöcke, Stratifizierung nach: vorausgegangenem Myokardinfarkt oder ischämischen Schlaganfall (ja/nein), Statindosierung (Hochdosistherapie mit 40 oder 80 mg Atorvastatin oder 20 oder 40 mg Rosuvastatin versus Simvastatin in jeglicher Dosierung, < 40 mg Atorvastatin oder < 20 mg Rosuvastatin)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Zuteilung per Telefon/Internet (IVRS, IWRS).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in	Zentrale Erstellung der Randomisierungsliste und Zuteilung der Patienten: Medpace 5375 Medpace Way, Cincinnati, Ohio 45227, USA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alirocumab und Placebo wurden in identisch aussehenden Autoinjektoren bereitgestellt und identisch verblindet verpackt. Die Packungen waren mit einer computergenerierten Nummer versehen, die dem Prüfarzt zum Zeitpunkt der Randomisierung bekannt gegeben wurde.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Population zur Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ITT (<i>intention-to-treat</i>)-Population: alle randomisierten Patienten, für die der LDL-C-Ausgangswert und mindestens ein LDL-C-Wert innerhalb der definierten Analysefenster bis Woche 24 bestimmt wurden, unabhängig davon, ob die Patienten eine Behandlung zum Messzeitpunkt des LDL-C erhalten haben. Patienten wurden ausgewertet wie randomisiert. • mITT (<i>modified intention-to-treat</i>)-Population: alle randomisierten Patienten, für die der LDL-C-Ausgangswert und mindestens ein LDL-C-Wert innerhalb der definierten Analysefenster bis Woche 24 bestimmt wurden und die zum Zeitpunkt der Messung mit der Studienintervention (Alirocumab oder Ezetimib) behandelt wurden (Bei Abbruch der Intervention → Alirocumab: letzte Injektion + 21 Tage). Patienten wurden ausgewertet wie randomisiert. <p>Population zur Auswertung der Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention (Alirocumab oder Placebo) erhalten haben. Patienten wurden ausgewertet wie behandelt. <p>Population zur Bestimmung von anti-Alirocumab Antikörpern</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention (Alirocumab oder Placebo) erhalten haben und für die der Ausgangswert und mindestens eine Antikörperbestimmung nach der ersten doppelblinden Injektion verfügbar waren <p>Population zur Auswertung der Lebensqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention (Alirocumab oder Placebo) erhalten haben und bei denen die Lebensqualität zu Beginn der Studie und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>danach mindestens einmal innerhalb von 52 Wochen in einer der fünf Dimensionen des EQ-5D erhoben wurde</p> <p>Statistische Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte: Primäre und sekundäre Endpunkte wurden in der ITT und mITT-Population ausgewertet.</p> <p>Primärer Endpunkt: Die prozentuale Änderung des berechneten LDL-C im Vergleich zum Ausgangswert wurde mittels MMRM (<i>mixed effect model with repeated measures</i>)-Methode in SAS[®] analysiert. Das Modell enthielt als feste Effekte Behandlung (Placebo vs. Alirocumab), Randomisierungsstrata gemäß IVRS (MI/Schlaganfall: ja vs. nein; Statin Behandlung: hoch vs. niedrig/moderat), Zeitpunkt (Woche 4, 8, 12, 16, 24, 36, 52), die Interaktionsterme Behandlung*Zeitpunkt und Strata*Zeitpunkt, sowie die stetigen festen Kovariaten LDL-C Ausgangswert und Ausgangswert*Zeitpunkt. Das Modell lieferte nach Ausgangswert adjustierte geschätzte <i>least square</i>-Mittelwerte (LSM) bei Woche 24 für beide Behandlungsgruppen mit den jeweiligen Standardfehlern (SE) und 95 % Konfidenzintervallen (KI). Mit geeigneten <i>Contrast Statements</i> wurde der Unterschied in den Schätzwerten 2-seitig auf dem Niveau 5% getestet. Innerhalb der Gruppen wurden die LSM und SE nach dem Anteil der Patienten in den Strata-Variablen in der Studienpopulation gewichtet.</p> <p>Hypothese: μ_0 und μ_1 sind die Mittelwerte der relativen Senkung des berechneten LDL-C nach 24 Wochen bei Patienten mit Placebo bzw. Alirocumab. Folgende Hypothese sollte getestet werden: $H_0: \mu_0 = \mu_1$ versus $H_1: \mu_0 \neq \mu_1$</p> <p>Sekundäre Endpunkte: Stetige, normalverteilte Endpunkte wurden mittels MMRM-Modell analog zum primären Endpunkt ausgewertet. Stetige, nicht-normalverteilte Endpunkte (Lipide: TG und LP(a)) wurden mittels eines multiplen Imputationsansatzes zum Umgang mit fehlenden Daten ausgewertet. Die prozentuale Veränderung vom Ausgangswert zu einem bestimmten Zeitpunkt wurde von beobachteten und imputierten Lipid-Werten zu diesem Zeitpunkt bestimmt. Nach multipler Imputation wurde ein robustes Regressionsmodell mit M-Schätzung für den zu interessierenden Endpunkt und mit Behandlungsgruppe, Randomisierungsstrata und entsprechendem Ausgangswert als Effekte im Modell verwendet, um Behandlungseffekte zu vergleichen. Die kombinierten Mittelwertschätzungen für beide Behandlungsgruppen sowie die Differenzen dieser Schätzungen und die entsprechenden Standardfehler (SEs), 95% Konfidenzintervalle und p-Werte wurden bestimmt. Binäre Endpunkte wurden ebenfalls mittels eines multiplen Imputationsansatzes für fehlende Daten ausgewertet. Binäre Endpunkte zu bestimmten Zeitpunkten wurden basierend auf beobachteten und imputierten Lipidwerten zu diesen Zeitpunkten bestimmt. Multiple Imputation mit anschließender stratifizierter logistischer Regression mit Behandlungsgruppe als Haupteffekt und Ausgangswert als Kovariate, stratifiziert gemäß Randomisierungsstrata, wurde verwendet, um die Behandlungsgruppen zu vergleichen. Kombinierte Schätzungen von Odds Ratio (OR) gegen Placebo, 95% Konfidenzintervall und p-Wert wurden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bestimmt. Wenn logistische Regression nicht möglich war (z.B. null Responder in einem Behandlungsarm), wurden fehlende Werte mittels LOCF (<i>last observation carried forward</i>)-Ansatz kalkuliert und ein Modell der exakten bedingten logistischen Regression angewandt.</p> <p>Die sekundären Endpunkte wurden in einer hierarchischen Rangfolge ausgewertet.</p> <p>Statistische Auswertung der Sicherheitsendpunkte:</p> <p>Es erfolgte eine deskriptive Zusammenfassung der Sicherheitsendpunkte pro Behandlungsarm ohne formale Signifikanztests. Der für die Sicherheitsauswertung relevante Zeitraum reichte von der ersten bis zur letzten Verabreichung der Studienintervention (Alirocumab oder Placebo) plus 70 Tage (10 Wochen).</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen:</p> <p>Um die Homogenität des Behandlungseffekts über verschiedene Subgruppen zu untersuchen, wurde das MMRM-Modell erweitert um die Interaktionsterme: Behandlung*Subgruppenfaktor, Zeitpunkt*Subgruppenfaktor und Behandlung*Zeitpunkt*Subgruppenfaktor, sowie um den Subgruppenfaktorterm. Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurden für folgende Faktoren Subgruppenanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BMI (<30 kg/m², ≥30 kg/m) • Geschlecht (Männer/Frauen) <ul style="list-style-type: none"> • Alter (<65 Jahre, ≥65 bis < 75 Jahre, ≥75 Jahre) • Statinbehandlung (Hochdosistherapie [Atorvastatin 40 - 80 mg oder Rosuvastatin 20 - 40 mg] versus Simvastatin in jeglicher Dosis, Atorvastatin < 40 mg oder Rosuvastatin < 20 mg) • Statin mit versus ohne andere LMT zum Zeitpunkt der Randomisierung • Früherer Myokardinfarkt oder Schlaganfall (Ja/Nein) • Diabetes (Ja/Nein) • Moderate Niereninsuffizienz (Ja/Nein) • Ausgangswert LDL-C (<100, ≥100 bis <130, ≥130 bis <160, ≥160 mg/dl) (<2,59, ≥2,59 bis <3,37, ≥3,37 bis <4,14, ≥4,14 mmol/l) • Ausgangswert HDL-C (<40 mg/dl, ≥40 mg/dl / <1,04 mmol/l, ≥1,04 mmol/l) • Ausgangswert Nüchterntriglyzeride (<150 mg/dl, ≥150 mg/dl / <1,7 mmol/l, ≥1,7 mmol/l) • Ausgangswert Lp (a) (<30, ≥30 bis <50, ≥50 mg/dl / <0,3, ≥0,3 bis <0,5, ≥0,5 g/L) <p>Innerhalb jeder Subgruppe wurde die adjustierte Mittelwertdifferenz (LS-<i>mean difference</i>) gegen Placebo mit SE und 95% KI berechnet. Der Interaktions-p-Wert für Behandlung*Subgruppenfaktor bei Woche 24 wurde für jeden Faktor angegeben.</p> <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <p>Fehlende Daten: Das MMRM-Modell beruht auf der MAR-Annahme (<i>missing at random</i>). Um auf Einflüsse von nicht-zufälligen Mechanismen für fehlende Daten zu testen, wurden Sensitivitätsanalysen nach folgenden Ansätzen durchgeführt: <i>Tipping-point</i>-Ansatz (im SAP präspezifiziert) sowie ein <i>Pattern-Mixture</i>-Modell (von den Zulassungsbehörden gefordert).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Randomisierungs-Strata: MMRM-Modell mit den Strata laut eCRF anstelle der im IVRS verzeichneten Strata.</p> <p>Berechnete vs. gemessene LDL-C-Werte: ANCOVA-Modell mit gemessenen LDL-C-Werten (Ausgangswert und ein Wert innerhalb des 24-Wochen-Behandlungszeitraums).</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Insgesamt wurden 640 Patienten gescreent. Davon erfüllten 324 Patienten die Einschlusskriterien nicht und 316 Patienten wurden randomisiert.</p> <p>a) Alirocumab: n=209, Placebo: n=107 b) Alirocumab: n=207, Placebo: n=107 c) Alirocumab: n=205, Placebo: n=106 (ITT-Population)</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Patienten in der Alirocumab-Gruppe, die keine Behandlung erhielten:</p> <p>1 Patient (Widerruf der Einverständniserklärung an Tag 1, Probleme mit Blutentnahme) 1 Patient (Patient wurde irrtümlich randomisiert, Statintoleranz lag vor)</p> <p>ITT-Population</p> <p>Insgesamt 5 der randomisierten Patienten (Alirocumab N = 4; Placebo N = 1) wurden ausgeschlossen, da innerhalb der Analysefenster bis Woche 24 kein LDL-C-Wert vorlag</p> <p>mITT-Population</p> <p>Insgesamt 7 der randomisierten Patienten (Alirocumab N = 5; Placebo N = 2) wurden ausgeschlossen, da innerhalb der Analysefenster bis Woche 24 kein LDL-C-Wert vorlag, der unter Behandlung bestimmt wurde.</p> <p>Studienabbrüche</p> <p>Siehe Flowchart</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Juli 2012 – April 2014 (Zeitpunkt der Aufnahme des ersten Probanden – Zeitpunkt der letzten Visite des letzten Probanden)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
a: nach CONSORT 2010.		

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

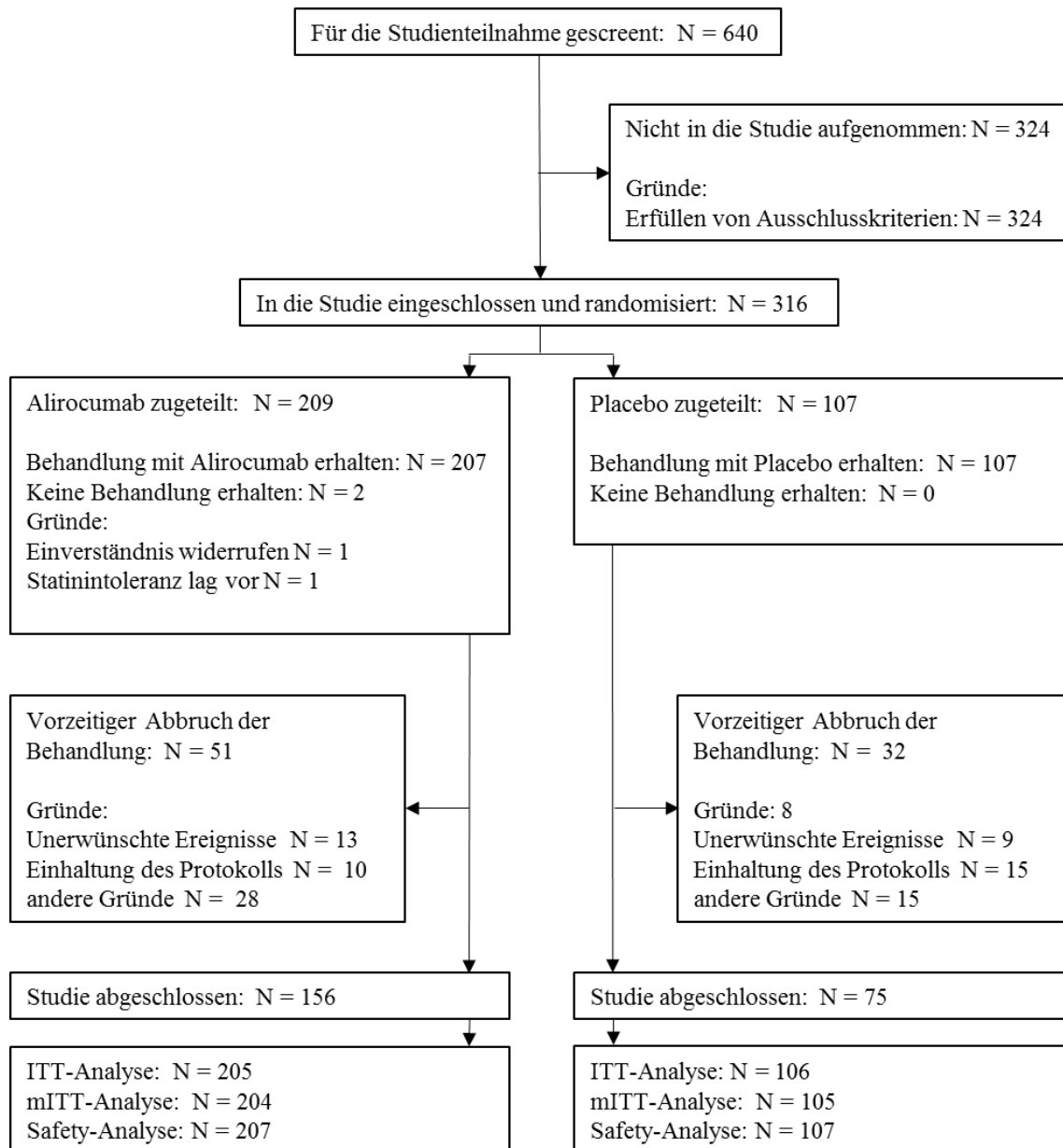


Abbildung 4-31: Patientenfluss der Studie ODYSSEY COMBO I

Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ODYSSEY COMBO II

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab bei Patienten mit Hypercholesterinämie und bestehender koronarer Herzkrankheit oder Risikoäquivalente, deren LDL-C-Werte mit einer maximal tolerierten Statindosis nicht adäquat kontrolliert sind</p> <p>Primäres Ziel:</p> <p>Untersuchung der LDL-C-Senkung nach 24-wöchiger Behandlung mit Alirocumab in Kombination mit einer maximal tolerierten Statindosis im Vergleich zu Ezetimib in Kombination mit einer maximal tolerierten Statindosis bei HC-Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko.</p> <p>Hypothese:</p> <p>μ_0 und μ_1 sind die Mittelwerte der prozentualen Senkung des berechneten LDL-C nach 24 Wochen bei Patienten im Ezetimib- bzw. Alirocumab-Arm.</p> <p>Folgende Hypothese sollte getestet werden:</p> <p>$H_0: \mu_0 = \mu_1$ versus $H_1: \mu_0 \neq \mu_1$</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung des Effekts von 75 mg Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib auf LDL-C nach 12-wöchiger Behandlung • Untersuchung des Effekts von 75 mg Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib auf andere Lipidwerte (z.B. ApoB, non-HDL-C, Gesamtcholesterin, Lp(a), HDL-C, Triglyzeride und ApoA-1) • Untersuchung der Langzeitwirkung von Alirocumab auf LDL-C • Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Alirocumab • Untersuchung des Auftretens von anti-Alirocumab-Antikörpern (ADAs) • Untersuchung der PK von Alirocumab
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallelgruppen-Design, multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, double-dummy, Ezetimib-kontrollierte Phase III-Studie Randomisierung im Verhältnis 2:1 (Alirocumab:Ezetimib)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Clinical Trial Protocol Amendment No. 4 (08-Feb-2013):</p> <p>Verlängerung des Zeitraums zwischen Screening Visite und Randomisierung von zwei auf drei Wochen (größere Flexibilität)</p> <p>Änderungen von Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA_{1c}-Grenzwert wurde von 8,5% auf 9% erhöht (bis zu diesem HbA_{1c}-Wert kann eine anti-diabetische Behandlung angepasst werden, ohne die Lipidwerte zu beeinflussen) • Formulierung geändert: „positiver HIV-Test“ (Anforderung der Gesundheitsbehörden) • „Patienten, die in anderen klinischen Studien mit Alirocumab oder anderen PCSK9-Antikörpern behandelt wurden“ (Präzisierung)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bezüglich Teilnahme an anderen Studien)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laborbefunde: Hepatitis C-Test muss nicht bestätigt werden (Antikörpernachweis reicht aus, da der RIBA-Test nicht uneingeschränkt verfügbar ist) und wiederholte TSH-Messung wird erlaubt (aufgrund bekannter Variabilität der Messung) • Ergänzung: Hypersensitivität gegen „...“ oder einen Bestandteil der Arzneimittelzubereitung“ (Anforderung der Gesundheitsbehörden)
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Hypercholesterinämie und bestehender koronarer Herzkrankheit[#] oder Risikoäquivalente^{##}, deren LDL-C-Werte mit einer maximal tolerierten Statindosis* nicht adäquat kontrolliert sind <p>*Definition der maximal tolerierten Statindosis (jede der folgenden Optionen ist geeignet):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rosuvastatin 20 mg oder 40 mg täglich - Atorvastatin 40 mg oder 80 mg täglich - Simvastatin 80 mg täglich (seit mindestens einem Jahr) <p>Patienten, die mit keiner der oben genannten Statindosen behandelt werden können, sollten mit einer Statindosis behandelt werden, die vom Arzt für den Patienten als geeignet erachtet wird. Akzeptierte Gründe für geringere Statindosen: Nebenwirkungen, fortgeschrittenes Alter, niedriger BMI, regionale Praxis und Zulassung, Begleitmedikation, Komorbiditäten u.a.. Die Gründe müssen in der Patientenakte dokumentiert werden.</p> <p>[#]Definition der koronaren Herzkrankheit: Akuter oder stummer Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, koronare Revaskularisation, andere diagnostizierte, klinisch relevante koronare Herzkrankheit</p> <p>^{##}Definition der Risikoäquivalente: Periphere arterielle Verschlusskrankheit, ischämischer Schlaganfall, moderate Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 und mindestens zwei weitere Risikofaktoren, wie Bluthochdruck, Knöchel-Arm-Index ≤ 0.90, Mikroalbuminurie oder Makroalbuminurie, [pre-]proliferative diabetische Retinopathie oder Laserbehandlung einer diabetischen Retinopathie, familiäre Häufung koronarer Herzkrankheit).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschriebene Einverständniserklärung <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten ohne bestehender koronare Herzkrankheit oder Risikoäquivalente. • LDL-C <70 mg/dl ($<1,81$ mmol/l) zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -3) bei Patienten mit vorangegangener kardiovaskulärer Erkrankung (koronare Herzkrankheit, ischämischer Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit) • LDL-C <100 mg/dl ($<2,59$ mmol/l) zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -3) bei Patienten ohne bestehende kardiovaskuläre Erkrankung • Wechsel der Statindosis vom Screening bis zur Randomisierung • Einnahme eines anderen Statins als Simvastatin, Atorvastatin oder Rosuvastatin • Keine tägliche Einnahme von Simvastatin, Atorvastatin oder Rosuvastatin oder in einer nicht zugelassenen Dosierung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Tagesdosis über 80 mg Atorvastatin, 40 mg Rosuvastatin oder 40 mg Simvastatin (außer Patienten, die seit über einem Jahr mit 80 mg Simvastatin behandelt werden) • Einnahme von Ezetimib, Omega-3-Fettsäuren (≥ 1000 mg / Tag), Nicotinsäure, Komplexbildner, Einnahme von Produkten mit rotem Hefereis, innerhalb von vier Wochen vor der Screening Visite (Woche -3) oder vom Screening bis zur Randomisierung • Einnahme von Fibraten innerhalb von sechs Wochen vor der Screening Visite (Woche -3) • Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln oder OTC-Arzneimitteln, die die Lipidwerte beeinflussen können, in nicht stabiler Dosis für mindestens vier Wochen vor der Screening-Visite (Woche -3) und vom Screening bis zur Randomisierung • Einnahme von Produkten mit rotem Hefereis innerhalb von vier Wochen vor der Screening-Visite (Woche -3) und vom Screening bis zur Randomisierung • Durchführung einer Plasmapherese-Behandlung innerhalb von zwei Monaten vor der Screening-Visite (Woche -3) oder geplante Plasmapherese innerhalb der Studiendauer • Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris mit Krankenhausaufenthalt, perkutane koronare Intervention (PCI), Koronararterien-Bypass (CAGB), unkontrollierte Herzrhythmusstörung, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Carotis-Revaskularisation, endovaskuläre Verfahren oder operative Eingriffe bei peripheren Gefäßerkrankungen innerhalb von drei Monaten vor der Screening-Visite (Woche -3) oder vom Screening bis zur Randomisierung • Geplante PCI, CABG, Carotis-Revaskularisation oder operativer Eingriff bei peripheren Gefäßerkrankungen innerhalb der Studiendauer • Systolischer Blutdruck >160 mmHg oder diastolischer Blutdruck >100 mmHg zum Zeitpunkt des Screenings oder der Randomisierung • Herzversagen des Stadiums III oder IV (nach <i>New York Heart Association</i>) innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn • Vorausgegangene Hirnblutung • Alter < 18 Jahre zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -3) • Patienten, die nicht vor der Screening-Visite (Woche -3) zu einer Cholesterin-senkenden Diät beraten wurden • Diabetes-Diagnose innerhalb von drei Monaten vor der Randomisierung (Woche 0) oder schlecht eingestellter Diabetes zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -3) (Glykohämoglobin A_{1c} [HbA_{1c}] $>8,5\%$) • Jegliche klinisch relevante unkontrollierte endokrine Erkrankung, die einen Einfluss auf Serum-Lipide oder Lipoproteine hat • Vorausgegangener bariatrischer Eingriff innerhalb von 12 Monaten vor der Screening-Visite (Woche -3) • Gewichtsschwankungen > 5 kg innerhalb von 2 Monaten vor der Screening-Visite (Woche -3) • Bestehende HoFH oder HeFH • Bekannte <i>loss-of-function</i>-Mutation oder –Polymorphismus von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>PCSK9</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einnahme systemischer Kortikosteroide (Ausnahme: Ersatztherapie bei Erkrankungen der Hypophyse oder Nebennieren mit einer stabilen Dosierung für mindestens sechs Wochen vor Randomisierung (Woche 0)) • Einnahme einer kontinuierlichen Östrogen- oder Testosteron-Ersatztherapie (Ausnahme: stabile Dosierung für mindestens sechs Wochen vor der Screening-Visite (Woche -3) und keine geplante Änderung) • Krebserkrankung innerhalb von 5 Jahren vor Studienbeginn (Ausnahmen: adäquat behandeltes Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom oder in situ Zervixkarzinom) • Positiver HIV-Test • Behandlung mit einem anderen experimentellen Arzneimittel als Alirocumab innerhalb eines Monats • Patienten, die in anderen klinischen Studien mit Alirocumab oder anderen anti-PCSK9-Antikörpern behandelt wurden • Widerruf der Einverständniserklärung im Screening-Zeitraum • Bedingungen, die eine sichere Durchführung der Studie oder die Endpunkterhebung gefährden: schwere systemische Erkrankungen, kurze Lebenserwartung etc. • Fehlende Eignung des Patienten nach Einschätzung des Studienpersonals • Laborbefunde in der Screening-Phase (ohne Laboruntersuchungen bei Randomisierung in Woche 0): positive Tests auf Hepatitis B, Hepatitis C oder Schwangerschaft (inklusive Woche 0); Nüchtern-Triglyzeride >400 mg/dl (>4,52 mmol/l); Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) <30 ml / min / 1,73 m²; Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) > 3 x obere Grenze des Normalbereichs; Kreatinphosphokinase (CPK) > 3 x obere Grenze des Normalbereichs; TSH < untere Normgrenze oder > obere Normgrenze • Alle Kontraindikationen für Ezetimib • Alle Kontraindikationen für Statintherapie • Bekannte Hypersensitivität gegen monoklonale Antikörper oder einen Bestandteil der Arzneimitteldzubereitung • Schwangere oder stillende Frauen • Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hoch wirksamen Verhütungsmethoden anwenden, oder bei denen kein Schwangerschaftstest durchgeführt werden kann. (Frauen im gebärfähigen Alter müssen zum Zeitpunkt des Screening und der Randomisierung einen bestätigten negativen Schwangerschaftstest haben. Sie müssen eine wirksame Verhütungsmethode während der gesamten Dauer der Studienbehandlung und 10 Wochen nach der letzten Einnahme von Prüfpräparaten nutzen und wiederholten Schwangerschaftstests bei den Studienvisiten zustimmen. Die angewandten Methoden der Empfängnisverhütung müssen die Kriterien für eine hoch effektive Methode der Empfängnisverhütung gemäß der "Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals (CPMP/ICH/286/95)"

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/028695en.pdf.) erfüllen. Bei Frauen nach der Menopause müssen mindestens 12 Monate seit der letzten Menstruation vergangen sein.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde in 126 aktiven Zentren (die je mindestens einen Patienten gescreent haben) in Kanada, Dänemark, Frankreich, Ungarn, Israel, Russland, Südafrika, Südkorea, USA und Ukraine durchgeführt. Das Projektmanagement, Monitoring und Datenmanagement wurde Medpace Inc. in Cincinnati, Ohio (US) übertragen. Statistische Analysen wurden vom Sanofi Recherche Biostatistics and Programming Department, Paris (Frankreich) übernommen.</p> <p>Covance Central Laboratory in Indianapolis, IN (US) und Geneva, Schweiz führte die klinischen Laboruntersuchungen durch und sammelte die Proben für Antikörper- und Pharmakokinetik-Analysen. Medpace Reference Laboratories (MRL) in Cincinnati, Ohio (US) und Leuven, Belgien analysierte die Lipidwerte. Die Regeneron Clinical Bioanalysis Group war für die Analyse der Pharmakokinetik- und Antikörper-Proben verantwortlich.</p> <p>Eine Lenkungsausschuss (<i>Steering Committee</i>) beriet den Sponsor für alle Phase 3-Studien zur LDL-C-Senkung bezüglich wissenschaftlicher und methodischer Fragen, war verantwortlich für alle wissenschaftlichen Fragestellungen während der Studie und prüfte die Empfehlungen des Daten-Monitoring-Komitees.</p> <p>Das Daten-Monitoring-Komitee war verantwortlich für die Patientensicherheit in den Phase 3-Studien zur LDL-C-Senkung. Die Mitglieder des Daten-Monitoring-Komitees prüften Berichte, die von einem unabhängigen Statistiker entblindet wurden, und sprachen Empfehlungen zur Durchführung der Studie mit Blick auf die Sicherheit der Patienten aus.</p> <p>Zusätzlich wurde ein unabhängiger, externer Mediziner für das Monitoring ernannt, der gemeinsam mit einem Mitglied des Daten-Monitoring-Komitees verantwortlich für die Überprüfung der Sicherheitsdaten und unerwünschten Ereignisse der Patienten mit wiederholten LDL-C-Werten <25 mg/dl (<0,65 mmol/l) war.</p> <p>Ein unabhängiges Komitee für klinische Ereignisse, bestehend aus Experten im Bereich der kardiovaskulären Erkrankungen, war verantwortlich für die Definition und Überprüfung der kardiovaskulären Ereignisse und Todesfälle basierend auf verblindeten Daten.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Patienten erhielten im Screening-Zeitraum eine Einzeldosis Placebo s.c. zu Übungszwecken.</p> <p>Alirocumab und Alirocumab-Placebo wurden in identisch aussehenden Autoinjektoren bzw. Ezetimib und Ezetimib-Placebo wurden als identisch aussehende Kapsel bereitgestellt und identisch verblindet verpackt. Die Fertigspritzen wurden durch Selbstinjektion oder durch eine andere benannte Person verabreicht.</p> <p>Alirocumab-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sterile Lösung mit einer Konzentration von 75 mg/mL oder 150 mg/mL Alirocumab in Histidin, pH 6,0, Polysorbat 20 und Saccharose. Administration durch s.c. Injektion in den Bauch, Oberschenkel oder Oberarm, rotierende Administration wird empfohlen. <p>Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 75 mg alle zwei Wochen beginnend in Woche 0 bis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Woche 12,</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 75 mg oder 150 mg alle zwei Wochen (basierend auf dem LDL-C-Wert in Woche 8) von Woche 12 bis 102 (2 Wochen vor dem Ende der doppelblinden Behandlungsperiode) <ul style="list-style-type: none"> • Placebo für eine Ezetimib-Kapsel einmal pro Tag, möglichst immer zur gleichen Zeit des Tages, mit oder ohne einer Mahlzeit von Woche 0 bis Woche 104. <p>Ezetimib-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ezetimib-Kapsel 10 mg einmal pro Tag, möglichst immer zur gleichen Zeit des Tages, mit oder ohne einer Mahlzeit von Woche 0 bis Woche 104. • Placebo für Alirocumab: Sterile Lösung aus Histidin, pH 6,0, Polysorbat 20 und Saccharose. Administration durch s.c. Injektion in den Bauch, Oberschenkel oder Oberarm, rotierende Administration wird empfohlen. Alle zwei Wochen beginnend in Woche 0 bis Woche 102 (2 Wochen vor dem Ende der doppelblinden Behandlungsperiode) <p>Begleitmedikation:</p> <p>Alle Patienten erhielten ein Statin (Simvastatin, Atorvastatin oder Rosuvastatin) in maximal verträglicher Dosis. Die Statindosis durfte während der ersten 24 Wochen des Behandlungszeitraums nicht geändert werden (Ausnahme: außergewöhnliche Umstände wie z.B. Warnung des Zentrallabors aufgrund der Triglyzeridwerte). Nach der 24. Woche durfte die Statindosis unter bestimmten Umständen modifiziert werden, wie z.B. Warnung des Zentrallabors aufgrund der Triglyzeridwerte oder LDL-C-Werte.</p> <p>Nahrungsergänzungsmittel oder OTC-Präparate, die Lipidwerte beeinflussen können, waren nur erlaubt, wenn sie in einer stabilen Dosis mindestens vier Wochen vor der Screening-Visite (Woche -3), im Screening-Zeitraum und in den ersten 24 Wochen des Behandlungszeitraums eingenommen wurden. Nach der 24. Woche war eine Änderung erlaubt.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population, basierend auf allen LDL-C-Werten ungeachtet der Fortführung der Behandlung <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der mITT-Population, basierend auf allen LDL-C-Werten im Behandlungszeitraum • Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT- und mITT-Population • Prozentuale Änderung des ApoB-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT- und mITT-Population • Prozentuale Änderung des non-HDL-C-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT- und mITT-Population • Prozentuale Änderung des Gesamt-Cholesterin-Werts nach 24

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Änderung des ApoB-, non-HDL-C- und Gesamt-Cholesterin-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 52 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Anteil der Patienten, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <70 mg/dl (1,81 mmol/l) nach 24 Wochen erreicht haben (ITT- und mITT-Population) • Prozentuale Änderung des Lp(a)-, HDL-C-, Nüchterntriglyzerid- und ApoA-1-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Prozentuale Änderung des Lp(a)-, HDL-C-, Nüchterntriglyzerid- und ApoA-1-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • Unerwünschte Ereignisse, die zum dauerhaften Abbruch der Studie führen • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: allergische Reaktionen, darunter lokale Reaktionen an der Injektionsstelle; ALT \geq 3-facher oberer Normwert oder ALT \geq 2-facher Ausgangswert (wenn Ausgangswert \geq oberer Normwert); hämolytische Anämie; neurologische Ereignisse; ophthalmologische Ereignisse; Überdosis der Prüfфарznei; Schwangerschaft • Kardiovaskuläre Ereignisse: Tod infolge eines kardiovaskulären Ereignisses, Myokardinfarkt; Schlaganfall (\pm Todesfolge), instabile Angina pectoris mit Krankenhausaufenthalt oder Notfallbehandlung, Herzinsuffizienz mit Krankenhausaufenthalt oder Notfallbehandlung, koronare Revaskularisation,) • Todesfälle • Laborwerte: Urinanalyse, Blutanalyse, hämatologische Analyse, Standard-Blutwerte (Glucose, Natrium, Kalium, Chlorid, Bikarbonat, Calcium, Phosphor, Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, Gesamt-Protein, LDH, Albumin, γ-Glutamyltransferase, Hepatitis-C-Antikörper, Leberwerte [ALT, AST, alkalische Phosphatase, Gesamt-Bilirubin], Kreatinphosphokinase) • Vitalparameter (Blutdruck, Puls) • Elektrokardiogramm • Anti-Alirocumab-Antikörper (ADA) nach 12, 24, 52 und 104 Wochen; neutralisierende anti-Alirocumab-Antikörper bei positivem ADA-Befund • Prozentuale Änderung des hs-CRP-Werts nach 24, 52 und 104 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert • Absolute Änderung des HbA_{1c}-Werts im Vergleich zum Ausgangswert (Woche -2, Woche 24, Woche 52, Woche 104) • Anteil der Patienten mit berechnetem LDL-C < 25 mg/dl (0,65 mmol/l) oder < 15 mg/dl (0,39 mmol/l) bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Lebensqualität: <ul style="list-style-type: none"> EQ-5D-Fragebogen zu Beginn der Studie und nach 12, 24, 36, 52 sowie nach 104 Wochen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Clinical Trial Protocol Amendment No. 4 (08-Feb-2013): Ergänzung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse um neurologische und ophthalmologische Ereignisse (Vereinheitlichung der Phase-3-Studien zu Alirocumab, keine medizinischen Gründe) Clinical Trial Protocol Amendment No. 6 (26-Feb-2014): Änderungen bezüglich der statistischen Auswertung: <ul style="list-style-type: none"> Für die primäre Analyse der Wirksamkeit wird die ITT-Population untersucht (zusätzlich zur mITT-Population). Verwendung eines MMRM-Ansatzes für den primären Endpunkt mit der Annahme einer Normalverteilung Bei nicht normalverteilten Daten wurde die multiple Imputation für fehlende Werte verwendet. Diese Methode wurde auch bei binären Endpunkten mit folgender logistischer Regression angewendet. Analyse der primären und sekundären Endpunkte in der mITT-Population
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Fallzahl von 96 Patienten (64 Patienten mit Alirocumab und 32 mit Ezetimib) hätte eine 95%ige Power, um einen Unterschied in der mittleren prozentualen LDL-C-Senkung von 20% mit einem 0,05 zweiseitigen Signifikanzniveau nachzuweisen (unter der Annahme einer Standardabweichung von 25% und vorausgesetzt, dass für alle Patienten der primäre Endpunkt erhoben werden kann). Um die regulatorischen Anforderungen zur Bewertung der Sicherheit von Alirocumab zu erfüllen, wurde die Fallzahl erhöht. Unter der Annahme einer 10%-Abbruchquote für die ersten drei Monate und einer 20%-Abbruchquote für die folgenden neun Monate und um mindestens 316 Patienten mit Alirocumab über 12 Monate beobachten zu können, wurde die Gesamtzahl der Studienteilnehmer auf 660 erhöht, bei einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 (Alirocumab 440: Ezetimib 220).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Interimsanalyse geplant oder durchgeführt. Allerdings wurde die Studie in zwei Datenanalyse-Schritten geplant und durchgeführt. <u>Erster Schritt:</u> Diese umfasst die Analyse der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte bis Woche 52 sowie die Sicherheitsdaten zum cut-off 30. Mai 2014 <u>Zweiter Schritt:</u> Die finale Analyse wird zu Studienende durchgeführt und umfasst Analysen der Wirksamkeitsendpunkte nach Woche 52 sowie die finale Auswertung der Sicherheitsdaten
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral durch das interaktive Sprachdialogsystem (IVRS, <i>Interactive Voice Response System</i>) bzw. das interaktive Webdialogsystem (IWRS, <i>Interactive Web Response System</i>).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung mittels permutierter Blöcke, Stratifizierung nach: vorausgegangenem Myokardinfarkt oder ischämischen Schlaganfall (ja/nein), Statindosierung (Hochdosistherapie mit 40 oder 80 mg Atorvastatin oder 20 oder 40 mg Rosuvastatin versus Simvastatin in jeglicher Dosierung, < 40 mg Atorvastatin oder < 20 mg Rosuvastatin) und geographische Region.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Zuteilung per Telefon/Internet (IVRS, IWRS).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrale Erstellung der Randomisierungsliste und Zuteilung der Patienten: Almac Clinical Technologies, 25 Fretz Rd Souderton, Pennsylvania 18964, USA Almac Clinical Technologies, Seagoe Industrial Estate Craigavon BT63 5UA, UNITED KINGDOM
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alirocumab und Alirocumab-Placebo wurden in identisch aussehenden Autoinjektoren bzw. Ezetimib und Ezetimib-Placebo wurden als identisch aussehende Kapsel bereitgestellt und identisch verblindet verpackt. Die Packungen waren mit einer computergenerierten Nummer versehen, die dem Prüfarzt zum Zeitpunkt der Randomisierung bekannt gegeben wurde.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der	Population zur Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte: • ITT (<i>intention-to-treat</i>)-Population: alle randomisierten Patienten, für

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	primären und sekundären Zielkriterien	<p>die der LDL-C-Ausgangswert und mindestens ein LDL-C-Wert innerhalb der definierten Analysefenster bis Woche 24 bestimmt wurden, unabhängig davon, ob die Patienten eine Behandlung zum Messzeitpunkt des LDL-C erhalten haben. Patienten wurden ausgewertet wie randomisiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • mITT (<i>modified intention-to-treat</i>)-Population: alle randomisierten Patienten, für die der LDL-C-Ausgangswert und mindestens ein LDL-C-Wert innerhalb der definierten Analysefenster bis Woche 24 bestimmt wurden und die zum Zeitpunkt der Messung mit der Studienintervention (Alirocumab oder Ezetimib) behandelt wurden (Bei Abbruch der Intervention → Alirocumab: letzte Injektion + 21 Tage; Ezetimib: letzte Kapsel + 3 Tage). Patienten wurden ausgewertet wie randomisiert. <p>Population zur Auswertung der Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention (Alirocumab oder Ezetimib) erhalten haben. Patienten wurden ausgewertet wie behandelt. <p>Population zur Bestimmung von anti-Alirocumab Antikörpern</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention (Alirocumab oder Ezetimib) erhalten haben und für die der Ausgangswert und mindestens eine Antikörperbestimmung nach der ersten doppelblinden Injektion verfügbar waren <p>Population zur Auswertung der Lebensqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention (Alirocumab oder Ezetimib) erhalten haben und bei denen die Lebensqualität zu Beginn der Studie und danach mindestens einmal innerhalb von 52 Wochen in einer der fünf Dimensionen des EQ-5D erhoben wurde <p>Statistische Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte: Primäre und sekundäre Endpunkte wurden in der ITT und mITT-Population ausgewertet.</p> <p>Primärer Endpunkt: Die prozentuale Änderung des berechneten LDL-C im Vergleich zum Ausgangswert wurde mittels MMRM (<i>mixed effect model with repeated measures</i>)-Methode in SAS[®] analysiert. Das Modell enthielt als feste Effekte Behandlung (Ezetimib vs. Alirocumab), Randomisierungsstrata gemäß IVRS (MI/Schlaganfall: ja vs. nein; Statin Behandlung: hoch vs. niedrig/moderat, geographische Region), Zeitpunkt (Woche 4, 8, 12, 16, 24, 36, 52), die Interaktionsterme Behandlung*Zeitpunkt und Strata*Zeitpunkt, sowie die stetigen festen Kovariaten LDL-C Ausgangswert und Ausgangswert*Zeitpunkt. Das Modell lieferte nach Ausgangswert adjustierte geschätzte <i>least square</i>-Mittelwerte (LSM) bei Woche 24 für beide Behandlungsgruppen mit den jeweiligen Standardfehlern (SE) und 95 % Konfidenzintervallen (KI). Mit geeigneten Contrast Statements wurde der Unterschied in den Schätzwerten 2-seitig auf dem Niveau 5% getestet. Innerhalb der Gruppen wurden die LSM und SE nach dem Anteil der Patienten in den Strata-Variablen in der Studienpopulation gewichtet.</p> <p>Hypothese: μ_0 und μ_1 sind die Mittelwerte der relativen Senkung des berechneten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>LDL-C nach 24 Wochen bei Patienten mit Ezetimib bzw. Alirocumab. Folgende Hypothese sollte getestet werden: $H_0: \mu_0 = \mu_1$ versus $H_1: \mu_0 \neq \mu_1$</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>Stetige, normalverteilte Endpunkte wurden mittels MMRM-Modell analog zum primären Endpunkt ausgewertet.</p> <p>Stetige, nicht-normalverteilte Endpunkte (Lipide: TG und LP(a)) wurden mittels eines multiplen Imputationsansatzes zum Umgang mit fehlenden Daten ausgewertet. Die prozentuale Veränderung vom Ausgangswert zu einem bestimmten Zeitpunkt wurde von beobachteten und imputierten Lipid-Werten zu diesem Zeitpunkt bestimmt. Nach multipler Imputation wurde ein robustes Regressionsmodell mit M-Schätzung für den zu interessierenden Endpunkt und mit Behandlungsgruppe, Randomisierungsstrata und entsprechendem Ausgangswert als Effekte im Modell verwendet, um Behandlungseffekte zu vergleichen. Die kombinierten Mittelwertschätzungen für beide Behandlungsgruppen sowie die Differenzen dieser Schätzungen und die entsprechenden Standardfehler (SEs), 95% Konfidenzintervalle und p-Werte wurden bestimmt.</p> <p>Binäre Endpunkte wurden ebenfalls mittels eines multiplen Imputationsansatzes für fehlende Daten ausgewertet. Binäre Endpunkte zu bestimmten Zeitpunkten wurden basierend auf beobachteten und imputierten Lipidwerten zu diesen Zeitpunkten bestimmt. Multiple Imputation mit anschließender stratifizierter logistischer Regression mit Behandlungsgruppe als Haupteffekt und Ausgangswert als Kovariate, stratifiziert gemäß Randomisierungsstrata, wurde verwendet, um die Behandlungsgruppen zu vergleichen. Kombinierte Schätzungen von Odds Ratio (OR) gegen Ezetimib, 95% Konfidenzintervall und p-Wert wurden bestimmt. Wenn logistische Regression nicht möglich war (z.B. null Responder in einem Behandlungsarm), wurden fehlende Werte mittels LOCF (<i>last observation carried forward</i>)-Ansatz kalkuliert und ein Modell der exakten bedingten logistischen Regression angewandt.</p> <p>Die sekundären Endpunkte wurden in einer hierarchischen Rangfolge ausgewertet.</p> <p>Statistische Auswertung der Sicherheitsendpunkte:</p> <p>Es erfolgte eine deskriptive Zusammenfassung der Sicherheitsendpunkte pro Behandlungsarm ohne formale Signifikanztests. Der für die Sicherheitsauswertung relevante Zeitraum reichte von der ersten bis zur letzten Verabreichung der Studienintervention (Alirocumab oder Ezetimib) plus 70 Tage (10 Wochen) (erster Schritt der Datenanalyse).</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen:</p> <p>Um die Homogenität des Behandlungseffekts über verschiedene Subgruppen zu untersuchen, wurde das MMRM-Modell erweitert um die Interaktionsterme: Behandlung*Subgruppenfaktor, Zeitpunkt*Subgruppenfaktor und Behandlung*Zeitpunkt*Subgruppenfaktor, sowie um den Subgruppenfaktorterm. Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurden für folgende Faktoren Subgruppenanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BMI (<30 kg/m², ≥30 kg/m) • Geschlecht (Männer/Frauen) • Region (Nordamerika, Westeuropa, Osteuropa, restliche Welt) • Alter (<65 Jahre, ≥65 bis < 75 Jahre, ≥75 Jahre)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Statinbehandlung (Hochdosistherapie [Atorvastatin 40 - 80 mg oder Rosuvastatin 20 - 40 mg] versus Simvastatin in jeglicher Dosis, Atorvastatin < 40 mg oder Rosuvastatin < 20 mg) • Früherer Myokardinfarkt oder Schlaganfall (Ja/Nein) • Diabetes (Ja/Nein) • Moderate Niereninsuffizienz (Ja/Nein) • Ausgangswert LDL-C (<100, ≥100 bis <130, ≥130 bis <160, ≥160 mg/dl) (<2,59, ≥2,59 bis <3,37, ≥3,37 bis <4,14, ≥4,14 mmol/l) • Ausgangswert HDL-C (<40 mg/dl, ≥40 mg/dl / <1,04 mmol/l, ≥1,04 mmol/l) • Ausgangswert Nüchterntriglyzeride (<150 mg/dl, ≥150 mg/dl / <1,7 mmol/l, ≥1,7 mmol/l) • Ausgangswert Lp (a) (<30, ≥30 bis <50, ≥50 mg/dl / <0,3, ≥0,3 bis <0,5, ≥0,5 g/L) <p>Innerhalb jeder Subgruppe wurde die adjustierte Mittelwertdifferenz (LS-<i>mean difference</i>) gegen Ezetimib mit SE und 95% KI berechnet. Der Interaktions-p-Wert für Behandlung*Subgruppenfaktor bei Woche 24 wurde für jeden Faktor angegeben.</p> <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <p>Fehlende Daten: Das MMRM-Modell beruht auf der MAR-Annahme (<i>missing at random</i>). Um auf Einflüsse von nicht-zufälligen Mechanismen für fehlende Daten zu testen, wurden Sensitivitätsanalysen nach folgenden Ansätzen durchgeführt: <i>Tipping-point</i>-Ansatz (im SAP präspezifiziert) sowie ein <i>Pattern-Mixture</i>-Modell (von den Zulassungsbehörden gefordert).</p> <p>Randomisierungs-Strata: MMRM-Modell mit den Strata laut eCRF anstelle der im IVRS verzeichneten Strata.</p> <p>Berechnete vs. gemessene LDL-C-Werte: ANCOVA-Modell mit gemessenen LDL-C-Werten (Ausgangswert und ein Wert innerhalb des 24-Wochen-Behandlungszeitraums).</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden 1112 Patienten gescreent. Davon erfüllten 392 Patienten die Einschlusskriterien nicht und 720 Patienten wurden randomisiert. a) Alirocumab: n=479, Ezetimib: n=241 b) Alirocumab: n=479, Ezetimib: n=241 c) Alirocumab: n=467, Ezetimib: n=240 (ITT-Population)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>ITT-Population Insgesamt 13 der randomisierten Patienten (Alirocumab N = 12; Ezetimib N = 1) wurden ausgeschlossen, da innerhalb der Analysefenster bis Woche 24 kein LDL-C-Wert vorlag</p> <p>mITT-Population Insgesamt 21 der randomisierten Patienten (Alirocumab N = 15; Ezetimib N = 6) wurden ausgeschlossen, da innerhalb der Analysefenster bis Woche 24 kein LDL-C-Wert vorlag, der unter Behandlung bestimmt wurde.</p> <p>Studienabbrüche Siehe Flowchart</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	August 2012 – Mai 2014 (Cut-off, First-Step-Analysis) (Zeitpunkt der Aufnahme des ersten Probanden – Zeitpunkt des Cut-off, Schritt eins der Datenanalyse)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Bis dato liegt der Zwischenbericht (Stand: 17. Oktober 2014) mit Schritt eins der Datenanalyse vor. Diese umfasst die finale Analyse der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte zu Woche 24 und 52 sowie die Sicherheitsdaten zum cut-off 30. Mai 2014
a: nach CONSORT 2010.		

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

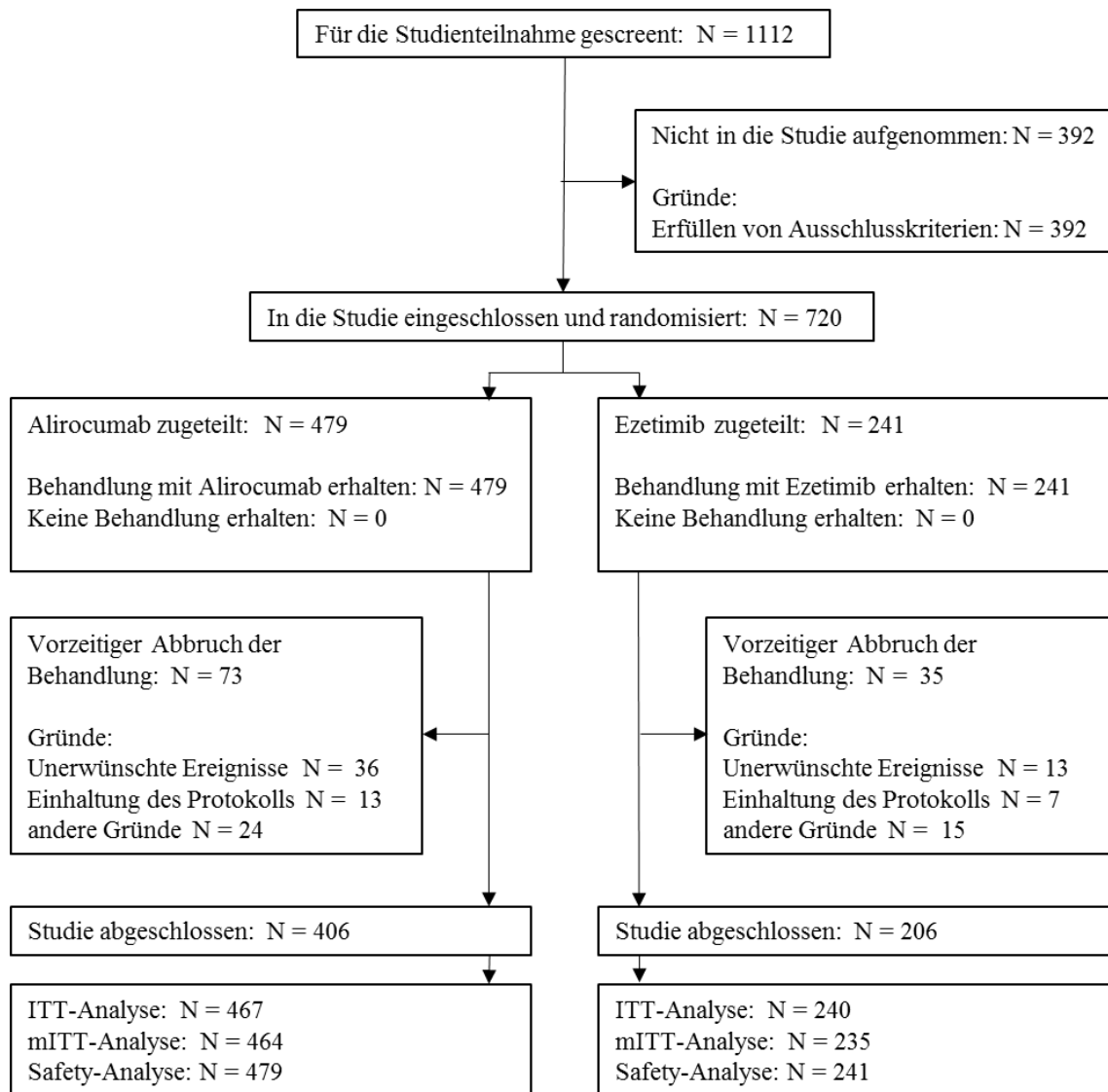


Abbildung 4-32: Patientenfluss der Studie ODYSSEY COMBO II

Tabelle 4-94 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ODYSSEY LONG TERM

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel: Ziel der Studie war die Untersuchung der Langzeit-Sicherheit und Verträglichkeit von Alirocumab bei Hypercholesterinämie-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, deren LDL-C-Werte mit ihrer bestehenden LMT nicht adäquat kontrolliert sind.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der LDL-C-Senkung nach 24-wöchiger Behandlung mit Alirocumab im Vergleich zu Placebo • Untersuchung des Effekts von Alirocumab im Vergleich zu Placebo auf LDL-C zu anderen Zeitpunkten • Untersuchung des Effekts von Alirocumab im Vergleich zu Placebo auf andere Lipidwerte (z.B. ApoB, non-HDL-C, Gesamtcholesterin, Lp(a), HDL-C, Triglyzeride und ApoA-1) • Untersuchung des Auftretens von anti-Alirocumab-Antikörpern (ADAs) • Bestimmung der PK von Alirocumab <p>Hypothese: μ_0 und μ_1 sind die Mittelwerte der relativen Senkung des berechneten LDL-C nach 24 Wochen bei Patienten im Placebo- bzw. Alirocumab-Arm. Folgende Hypothese sollte getestet werden: $H_0: \mu_0 = \mu_1$ versus $H_1: \mu_0 \neq \mu_1$</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallelgruppen-Design, multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie Randomisierung im Verhältnis 2:1 (Alirocumab:Placebo)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Clinical Trial Protocol Amendment No. 1 (29-Nov-2011): Änderungen des Studiendesigns: Wegfall der offenen Phase (um Schwierigkeiten bei der Zuordnung von UE zur Studienbehandlung zu vermeiden, Anforderung der FDA). Planung einer Interimsanalyse zum Zeitpunkt, wenn 600 Patienten 78 Wochen Behandlungsdauer beendet haben (anstelle der ursprünglich geplanten frühen Analyse 12 Monate nach Randomisierung des letzten Patienten). Eine Teilstudie zur Untersuchung von ophthalmologischen Ereignissen wurde für eine Subpopulation der Studienteilnehmer eingeführt (Anforderung der FDA aufgrund von Ergebnissen toxikologischer Studien in Ratten und Affen). Änderung von Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • neuer Grenzwert: Ausschluss von Patienten mit LDL-C < 100 mg/dl (2,59 mmol/l) (war Ausschlusskriterium in Phase-2-Studien) <p>Clinical Trial Protocol Amendment No. 2 (11-Mai-2011):</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Definition der maximal tolerierten Statindosis: Ergänzung von akzeptierten Gründen für nicht-maximale Statindosen (Nebenwirkungen, fortgeschrittenes Alter, niedriger BMI, regionale Praxis und Zulassung, Begleitmedikation, Komorbiditäten u.a.).</p> <p>Änderungen von Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit LDL-C > 160 mg/dl (4,14 mmol/l) auf Statinmonotherapie ohne zusätzliche LMT können eingeschlossen werden (aber Begründung für Verzicht auf weitere LMT im CRF erforderlich) <p>Ergänzung eines KHK-Risikoäquivalents: moderates Nierenversagen (eGFR 30 bis <60 mL/min/1.73 m², 3 Monate oder länger)</p> <p>Clinical Trial Protocol Amendment No. 3 (12-Nov-2012):</p> <p>Änderungen von Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • neuer Grenzwert: Ausschluss von Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl (1.81 mmol/l) anstelle von < 100 mg/dl (2,59 mmol/l) (Anpassung an das zukünftige klinische Anwendungsgebiet) • „Patienten, die in anderen klinischen Studien mit Alirocumab oder anderen PCSK9-Antikörpern behandelt wurden“ (Präzisierung bezüglich Teilnahme an anderen Studien) • Verhütungsmittel muss während der gesamten Studiendauer und 10 Wochen nach der letzten Einnahme von Prüfpräparaten eingenommen werden (Präzisierung der Verhütungsdauer) <p>Verlängerung des Zeitraums zwischen Screening Visite und Randomisierung von zwei auf drei Wochen (größere Flexibilität)</p> <p>Clinical Trial Protocol Amendment No. 4 (24-Juni-2013):</p> <p>Planung einer Interimsanalyse zum Zeitpunkt, wenn alle Patienten den 24-Wochen-Behandlungszeitraum beendet haben.</p> <p>Clinical Trial Protocol Amendment No. 5 (03-Dez-2013):</p> <p>Rücknahme von Amendment 4 (aufgrund fehlender Zustimmung der FDA und EMA)</p> <p>Clinical Trial Protocol Amendment No. 6 (26-Feb-2014):</p> <p>Änderungen bezüglich der statistischen Auswertung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die primäre Analyse der Wirksamkeit wird die ITT-Population untersucht (zusätzlich zur mITT-Population). • Verwendung eines MMRM-Ansatzes für den primären Endpunkt (anstelle ANCOVA) • Verwendung eines MMRM-Ansatzes für stetige, normalverteilte sekundäre Endpunkte (anstelle ANCOVA) sowie einer logistischen Regression nach multipler Imputation für fehlende Werte für binäre sekundäre Endpunkte (anstelle exakter bedingter logistischer Regression) sowie stetige, nicht-normalverteilte sekundäre Endpunkte
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit HeFH* mit oder ohne vorangegangene KHK oder Risikoäquivalenten**, deren LDL-C-Werte mindestens 4 Wochen vor Screening-Visite (Woche -3) mit einer maximal tolerierten Statindosis*** mit oder ohne weitere lipidmodifizierende Therapien nicht adäquat kontrolliert sind • Patienten mit Hypercholesterinämie mit vorangegangener KHK oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Risikoäquivalenten**, deren LDL-C-Werte mindestens 4 Wochen vor Screening-Visite (Woche -3) mit einer maximal tolerierten Statindosis*** mit oder ohne weitere lipidmodifizierende Therapien nicht adäquat kontrolliert sind</p> <p>*Die Diagnosestellung der HeFH muss entweder mittels Genotypisierung oder anhand klinischer Kriterien erfolgt sein. Die klinische Diagnose kann entweder basierend auf den Simon-Broome-Kriterien oder den Kriterien des WHO/Dutch Lipid Clinic Network Score gestellt worden sein.</p> <p>**KHK umfasst akuten Myokardinfarkt, stummen Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, koronare Revaskularisation sowie klinisch signifikante KHK-Diagnosen. Risikoäquivalente sind periphere arterielle Verschlusskrankheit, ischämischer Schlaganfall, moderates Nierenversagen sowie Diabetes mellitus, wenn mindestens zwei weitere Risikofaktoren vorliegen (Bluthochdruck, Knöchel-Arm-Index ≤ 0.90, Mikroalbuminurie oder Makroalbuminurie, [pre-]proliferative diabetische Retinopathie oder Laserbehandlung einer diabetischen Retinopathie, familiäre Häufung koronarer Herzkrankheit).</p> <p>***Definition der maximal tolerierten Statindosis (jede der folgenden Optionen ist geeignet):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rosuvastatin 20 mg oder 40 mg täglich - Atorvastatin 40 mg oder 80 mg täglich - Simvastatin 80 mg täglich (seit mindestens einem Jahr) <p>Patienten, die mit keiner der oben genannten Statindosen behandelt werden können, sollten mit einer Statindosis behandelt werden, die vom Arzt für den Patienten als geeignet erachtet wird. Akzeptierte Gründe für geringere Statindosen: Nebenwirkungen, fortgeschrittenes Alter, niedriger BMI, regionale Praxis und Zulassung, Begleitmedikation, Komorbiditäten u.a.. Die Gründe müssen in der Patientenakte dokumentiert werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschriebene Einverständniserklärung <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten ohne HeFH-Diagnose nach Genotypisierung oder klinischen Kriterien oder Patienten ohne vorausgegangene KHK oder ein Risikoäquivalent • LDL-C <70 mg/dl ($<1,81$ mmol/l) zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -3) • Keine stabile LMT-Therapie (inklusive Statin) für mindestens vier Wochen und/oder Fenofibrat für mindestens sechs Wochen vor der Screening-Visite (Woche -3) und vom Screening bis zur Randomisierung • Einnahme eines anderen Statins als Simvastatin, Atorvastatin oder Rosuvastatin • Keine tägliche Einnahme von Simvastatin, Atorvastatin oder Rosuvastatin oder in einer nicht zugelassenen Dosierung • Tagesdosis über 80 mg Atorvastatin, 40 mg Rosuvastatin oder 40 mg Simvastatin (außer Patienten, die seit über einem Jahr mit 80 mg Simvastatin behandelt werden) • Einnahme anderer Fibrate als Fenofibrat innerhalb von sechs Wochen vor der Screening Visite (Woche -3) • Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln oder OTC-Arzneimitteln,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>die die Lipidwerte beeinflussen können, in nicht stabiler Dosis für mindestens vier Wochen vor der Screening-Visite (Woche -3) und vom Screening bis zur Randomisierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einnahme von Produkten mit rotem Hefereis innerhalb von vier Wochen vor der Screening-Visite (Woche -3) und vom Screening bis zur Randomisierung • Durchführung einer Plasmapherese-Behandlung innerhalb von zwei Monaten vor der Screening-Visite (Woche -3) oder geplante Plasmapherese innerhalb der Studiendauer • Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris mit Krankenhausaufenthalt, perkutane koronare Intervention (PCI), Koronararterien-Bypass (CAGB), unkontrollierte Herzrhythmusstörung, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Carotis-Revaskularisation, endovaskuläre Verfahren oder operative Eingriffe bei peripheren Gefäßerkrankungen innerhalb von drei Monaten vor der Screening-Visite (Woche -3) oder vom Screening bis zur Randomisierung • Geplante PCI, CABG, Carotis-Revaskularisation oder operativer Eingriff bei peripheren Gefäßerkrankungen innerhalb der Studiendauer • Systolischer Blutdruck >180 mmHg oder diastolischer Blutdruck >110 mmHg zum Zeitpunkt des Screenings oder der Randomisierung • Herzversagen des Stadiums III oder IV (nach <i>New York Heart Association</i>) innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn • Vorausgegangene Hirnblutung • Alter < 18 Jahre zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -3) • Vorausgegangene aktive Erkrankung des Sehnervs • Patienten, die nicht vor der Screening-Visite (Woche -3) zu einer Cholesterin-senkenden Diät beraten wurden • Bestehende HoFH • Bekannte <i>loss-of-function</i>-Mutation oder –Polymorphismus von PCSK9 • Einnahme systemischer Kortikosteroide (Ausnahme: Ersatztherapie bei Erkrankungen der Hypophyse oder Nebennieren mit einer stabilen Dosierung für mindestens sechs Wochen vor Randomisierung (Woche 0)) • Einnahme einer kontinuierlichen Östrogen- oder Testosteron-Ersatztherapie (Ausnahme: stabile Dosierung für mindestens sechs Wochen vor Randomisierung (Woche 0) und keine geplante Änderung) • Bedingungen, die eine sichere Durchführung der Studie oder die Endpunkterhebung gefährden: schwere systemische Erkrankungen, kurze Lebenserwartung etc. • Fehlende Eignung des Patienten nach Einschätzung des Studienpersonals • Behandlung mit einem anderen experimentellen Arzneimittel als Alirocumab innerhalb eines Monats • Patienten, die in anderen klinischen Studien mit Alirocumab oder anderen anti-PCSK9-Antikörpern behandelt wurden • Krebserkrankung innerhalb von 5 Jahren vor Studienbeginn

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(Ausnahmen: adäquat behandeltes Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom oder in situ Zervixkarzinom)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Positiver HIV-Test • Widerruf der Einverständniserklärung im Screening-Zeitraum • Laborbefunde in der Screening-Phase (ohne Laboruntersuchungen bei Randomisierung in Woche 0): positive Tests auf Hepatitis B, Hepatitis C oder Schwangerschaft (inklusive Woche 0); Nüchtern-Triglyzeride >400 mg/dl (>4,52 mmol/l); Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) <30 ml / min / 1,73 m² nach MDRD-Gleichung (berechnet durch Zentrallabor); Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) > 3 x obere Grenze des Normalbereichs; Kreatinphosphokinase (CPK) > 3 x obere Grenze des Normalbereichs; TSH < untere Normgrenze oder > obere Normgrenze • Alle Kontraindikationen für die Hintergrundtherapien • Bekannte Hypersensitivität gegen monoklonale Antikörper • Schwangere oder stillende Frauen • Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hoch wirksamen Verhütungsmethoden anwenden, oder bei denen kein Schwangerschaftstest durchgeführt werden kann. (Frauen im gebärfähigen Alter müssen zum Zeitpunkt des Screening und der Randomisierung einen bestätigten negativen Schwangerschaftstest haben. Sie müssen eine wirksame Verhütungsmethode während der gesamten Dauer der Studienbehandlung und 10 Wochen nach der letzten Einnahme von Prüfpräparaten nutzen und wiederholten Schwangerschaftstests bei den Studienvisiten zustimmen. Die angewandten Methoden der Empfängnisverhütung müssen die Kriterien für eine hoch effektive Methode der Empfängnisverhütung gemäß der "Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals (CPMP/ICH/286/95)" http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/028695en.pdf.) erfüllen. Bei Frauen nach der Menopause müssen mindestens 12 Monate seit der letzten Menstruation vergangen sein.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde in 320 aktiven Zentren (die je mindestens einen Patienten gescreent haben) in 27 Ländern durchgeführt: Argentinien, Belgien, Bulgarien, Kanada, Chile, Kolumbien, Tschechien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Israel, Italien, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Südafrika, Spanien, Schweden, Ukraine, Großbritannien, USA.</p> <p>Das Projektmanagement, Monitoring und Datenmanagement wurde Covance in Princeton, New Jersey (US) übertragen. Statistische Analysen wurden vom Sanofi Recherche Biostatistics and Programming Department, Paris (Frankreich) übernommen.</p> <p>Covance Central Laboratory in Indianapolis, IN (US) und Genf (Schweiz) führte die klinischen Laboruntersuchungen durch, analysierte die Lipidwerte und sammelte die Proben für Pharmakokinetik-Analysen. Die Regeneron Clinical Bioanalysis Group war für die Analyse der Pharmakokinetik- und Antikörper-Proben verantwortlich.</p> <p>Eine Lenkungsausschuss (<i>Steering Committee</i>) beriet den Sponsor für alle Phase 3-Studien zur LDL-C-Senkung bezüglich wissenschaftlicher und methodischer Fragen, war verantwortlich für alle wissenschaftlichen Fragestellungen während der Studie und prüfte die Empfehlungen des</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Daten-Monitoring-Komitees.</p> <p>Das Daten-Monitoring-Komitee war verantwortlich für die Patientensicherheit in den Phase 3-Studien zur LDL-C-Senkung. Die Mitglieder des Daten-Monitoring-Komitees prüften Berichte, die von einem unabhängigen Statistiker entblindet wurden, und sprachen Empfehlungen zur Durchführung der Studie mit Blick auf die Sicherheit der Patienten aus.</p> <p>Zusätzlich wurde ein unabhängiger, externer Mediziner für das Monitoring ernannt, der gemeinsam mit einem Mitglied des Daten-Monitoring-Komitees verantwortlich für die Überprüfung der Sicherheitsdaten und unerwünschten Ereignisse der Patienten mit wiederholten LDL-C-Werten <25 mg/dl (<0,65 mmol/l) war.</p> <p>Ein unabhängiges Komitee für klinische Ereignisse, bestehend aus Experten im Bereich der kardiovaskulären Erkrankungen, war verantwortlich für die Definition und Überprüfung der kardiovaskulären Ereignisse und Todesfälle basierend auf verblindeten Daten.</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Patienten erhielten im Screening-Zeitraum eine Einzeldosis Placebo s.c. zu Übungszwecken.</p> <p>Alirocumab und Placebo wurden in identischen Fertigspritzen in einem Autoinjektor bereitgestellt und durch Selbstinjektion oder durch eine andere benannte Person verabreicht.</p> <p>Alirocumab:</p> <p>Sterile Lösung mit einer Konzentration von 150 mg/mL in Histidin, pH 6,0, Polysorbat 20 und Saccharose. Administration durch s.c. Injektion in den Bauch, Oberschenkel oder Oberarm.</p> <p>Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 150 mg alle zwei Wochen beginnend in Woche 0 bis Woche 76 (2 Wochen vor dem Ende der doppelblinden Behandlungsperiode) <p>Placebo:</p> <p>Sterile Lösung aus Histidin, pH 6,0, Polysorbat 20 und Saccharose. Administration durch s.c. Injektion in den Bauch, Oberschenkel oder Oberarm.</p> <ul style="list-style-type: none"> • alle zwei Wochen beginnend in Woche 0 bis Woche 76 (2 Wochen vor dem Ende der doppelblinden Behandlungsperiode) <p>Begleitmedikation:</p> <p>Alle Patienten erhielten ein Statin (Simvastatin, Atorvastatin oder Rosuvastatin) in maximal verträglicher Dosis mit oder ohne anderer LMT (Ezetimib, Cholestyramin, Colestipol, Colesevelam, Nikotinsäure, Fenofibrat, Omega-3-Fettsäuren (≥1000 mg täglich)). Wenn ein Patient einen LDL-C-Wert ≥160 mg / dL (≥4,14 mmol / l) zur Screening-Visite (Woche -3) hatte und nur mit einem Statin ohne zusätzliche LMT behandelt wurde, musste in der Patientenakte berichtet werden, warum keine weitere LMT gegeben wurde.</p> <p>Die LMT durfte während der ersten 24 Wochen des Behandlungszeitraums nicht geändert werden (Ausnahme: außergewöhnliche Umstände wie z.B. Warnung des Zentrallabors aufgrund der Triglyzeridwerte). Nach der 24. Woche durfte die LMT unter bestimmten Umständen modifiziert werden, wie z.B. Warnung des Zentrallabors aufgrund der Triglyzeridwerte oder LDL-C-Werte.</p> <p>Nahrungsergänzungsmittel oder OTC-Präparate, die Lipidwerte beeinflussen können, waren nur erlaubt, wenn sie in einer stabilen Dosis mindestens vier Wochen vor der Screening-Visite (Woche -3), im</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Screening-Zeitraum und in den ersten 24 Wochen des Behandlungszeitraums eingenommen wurden. Nach der 24. Woche war eine Änderung erlaubt.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population, basierend auf allen LDL-C-Werten ungeachtet der Fortführung der Behandlung <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der mITT-Population, basierend auf allen LDL-C-Werten im Behandlungszeitraum • Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT- und mITT-Population • Prozentuale Änderung des gemessenen LDL-C-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Prozentuale Änderung des ApoB-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT- und mITT-Population • Prozentuale Änderung des non-HDL-C-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT- und mITT-Population • Prozentuale Änderung des Gesamt-Cholesterin-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Prozentuale Änderung des ApoB-, non-HDL-C- und Gesamt-Cholesterin-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Anteil der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko*, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <70 mg/dl (1,81 mmol/l) oder Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko*, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <100 mg/dl (2,59 mmol/l) nach 24 Wochen erreicht haben (ITT- und mITT-Population) <p>* Die Kategorisierung des kardiovaskulären Risikos wurde in der Studie wie folgt vorgenommen: Patienten mit sehr hohem Risiko sind HeFH-Patienten mit oder ohne vorausgegangene koronare Herzkrankheit oder Risikoäquivalente und Hypercholesterinämie-Patienten (nicht-FH). Patienten mit hohem Risiko sind HeFH-Patienten ohne vorausgegangene koronare Herzkrankheit oder Risikoäquivalente. Koronare Herzkrankheit und Risikoäquivalente sind im SAP definiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <70 mg/dl (1,81 mmol/l) nach 24 Wochen erreicht haben (ITT- und mITT-Population) • Prozentuale Änderung des Lp(a)-, HDL-C-, Nüchterntriglyzerid- und ApoA-1-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Prozentuale Änderung des Lp(a)-, HDL-C-, Nüchterntriglyzerid- und ApoA-1-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 52 und 78

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <100 mg/dl (2,59 mmol/l) nach 24 Wochen erreicht haben (mITT-Population) <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: allergische Reaktionen, darunter lokale Reaktionen an der Injektionsstelle; ALT \geq 3-facher oberer Normwert oder ALT \geq 2-facher Ausgangswert (wenn Ausgangswert \geq oberer Normwert); hämolytische Anämie; neurologische Ereignisse; ophthalmologische Ereignisse; Überdosis der Prüfearznei; Schwangerschaft • Kardiovaskuläre Ereignisse: Myokardinfarkt; zerebrovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Hirnblutung, Ischämie oder Blutung im Rückenmark oder der Retina); instabile Angina pectoris mit Krankenhausaufenthalt oder Notfallbehandlung, Herzinsuffizienz mit Krankenhausaufenthalt oder Notfallbehandlung, koronare Revaskularisation, Tod infolge eines kardiovaskulären Ereignisses) • Todesfälle • Laborwerte: Urinanalyse, Blutanalyse, hämatologische Analyse, Standard-Blutwerte (Glucose, Natrium, Kalium, Chlorid, Bikarbonat, Calcium, Phosphor, Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, Gesamt-Protein, LDH, Albumin, γ-Glutamyltransferase, Hepatitis-C-Antikörper, Leberwerte [ALT, AST, alkalische Phosphatase, Gesamt-Bilirubin], Kreatinphosphokinase) • Vitalparameter (Blutdruck, Puls) • Elektrokardiogramm • Anti-Alirocumab-Antikörper (ADA) nach 12, 24, 52, 78 und 86 Wochen; neutralisierende anti-Alirocumab-Antikörper bei positivem ADA-Befund • Prozentuale Änderung des hs-CRP-Werts nach 24, 52 und 78 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert • Absolute Änderung des HbA_{1c}-Werts nach 24, 52 und 78 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert • Anteil der Patienten mit berechnetem LDL-C < 25 mg/dl (0,65 mmol/l) oder < 15 mg/dl (0,39 mmol/l) bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen • Ishihara-Farbttest zu Beginn der Studie und nach 24, 52 und 78 Wochen • Teilstudie zur Ermittlung der ophthalmologischen Sicherheit: ophthalmologische Befunde zu Beginn der Studie und nach 24, 52 und 78 Wochen (Ishihara-Farbttest, Sehschärfetest, Spaltlampenophthalmoskopie, Augeninnendruckmessung, Augenhintergrunduntersuchung) <p>Lebensqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D-Fragebogen zu Beginn der Studie und nach 12, 24, 36, 52 und 78 Wochen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit	Clinical Trial Protocol Amendment No. 1 (29-Nov-2011): Änderung des primären Endpunkts: prozentuale Änderung des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Begründung	<p>berechneten LDL-C nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert (anstellen von 12 Wochen)</p> <p>Zielwerterreichung: Anteil der Patienten mit vorangegangenen Myokardinfarkt/Schlaganfall, die einen LDL-C-Wert < 1.81 mmol/l oder Patienten ohne vorangegangenen Myokardinfarkt/Schlaganfall, die einen LDL-C-Wert < 2.59 mmol/l in Woche 24 erreichen (Ergänzung der Unterteilung der Zielwerte nach Vorerkrankung)</p> <p>Ergänzung der Messung des LDL-C durch beta-Quantifizierung in Woche 12, 24, 52 und 78 (aufgrund von Ungenauigkeiten bei der Berechnung des LDL-C bei sehr niedrigen LDL-C-Werten)</p> <p>Clinical Trial Protocol Amendment No. 6 (26-Feb-2014):</p> <p>Festlegung der kardiovaskulären Risikokategorien "hoch" und "sehr hoch", Ergänzung von Endpunkten zur Zielwerterreichung bei Patienten mit hohem und sehr hohem kardiovaskulären Risiko</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Zur Bewertung der Sicherheit von Alirocumab wurde eine Fallzahl von 2100 Patienten (1400 Patienten mit Alirocumab und 700 Patienten mit Placebo) geplant, um mindestens 1000 Patienten mit Alirocumab über 12 Monate und 900 Patienten mit Alirocumab über 78 Wochen beobachten zu können. Die Fallzahl von 1400 Patienten mit Alirocumab ermöglicht die Detektion von UE mit einer Rate ≥ 0.002 mit 95 % Konfidenz.</p> <p>Es wurde geschätzt, dass zwischen 122 und 142 Patienten mit Alirocumab in der ophthalmologischen Teilstudie für wenigstens 12 Monate untersucht werden (Fallzahl von 270 Patienten unter der Annahme einer 12-Monats-Abbruchrate von 25 %). Diese Fallzahl ermöglicht die Detektion von ophthalmologischen Ereignissen mit einer Häufigkeit von 0,021 und 0,024 in der Alirocumab-Gruppe mit 95 % Konfidenz.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wurde keine Interimsanalyse geplant oder durchgeführt.</p> <p>Die Auswertung der Studie erfolgte in zwei Teilen: die Hauptanalyse der Wirksamkeitsendpunkte wurde anhand aller Patienten durchgeführt, als etwa 600 der randomisierten Patienten Woche 78 der Behandlungsphase beendet hatten (Datenschnitt 07. Mai 2014). Für die Auswertung der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurde der letzte Zeitpunkt herangezogen, den alle Patienten beendet hatten (52 Wochen).</p> <p>Die finale Datenanalyse fand nach Studienende statt und beinhaltete die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte nach Woche 52 und die finale Sicherheitsauswertung.</p> <p>Der Sponsor konnte die Studie vorzeitig beenden. Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch waren Informationen über eine negatives Nutzen/Risiko-Verhältnis von Alirocumab.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral durch das interaktive Sprachdialogsystem (IVRS, <i>Interactive Voice Response System</i>) bzw. das interaktive Webdialogsystem (IWRS, <i>Interactive Web Response System</i>).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung nach Stratifizierung nach: HeFH (ja/nein), vorausgegangenem Myokardinfarkt oder ischämischen Schlaganfall (ja/nein), Statindosierung (Hochdosistherapie mit 40 oder 80 mg Atorvastatin oder 20 oder 40 mg Rosuvastatin versus Simvastatin in

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		jeglicher Dosierung, < 40 mg Atorvastatin oder < 20 mg Rosuvastatin) und geographische Region.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Zuteilung per Telefon/Internet (IVRS, IWRS).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrale Erstellung der Randomisierungsliste und Zuteilung der Patienten: Almac Clinical Technologies, 25 Fretz Rd, Souderton, Pennsylvania 18964, USA
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alirocumab und Placebo wurden in identisch aussehenden Autoinjektoren bereitgestellt und identisch verblindet verpackt. Die Packungen waren mit einer computergenerierten Nummer versehen, die dem Prüfarzt zum Zeitpunkt der Randomisierung bekannt gegeben wurde.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Population zur Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte: <ul style="list-style-type: none"> ITT (<i>intention-to-treat</i>)-Population: alle randomisierten Patienten, für die der LDL-C-Ausgangswert und mindestens ein LDL-C-Wert innerhalb der definierten Analysefenster bis Woche 24 bestimmt wurde, unabhängig davon, ob die Patienten eine Behandlung erhalten haben. Patienten wurden ausgewertet wie randomisiert. mITT (<i>modified intention-to-treat</i>)-Population: alle randomisierten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten, für die der LDL-C-Ausgangswert und mindestens ein LDL-C-Wert innerhalb der definierten Analysefenster bis Woche 24 bestimmt wurde und die zum Zeitpunkt der Messung mit der Studienintervention (Alirocumab oder Placebo) behandelt wurden. Bei Abbruch der Intervention galt der Behandlungszeitraum bis 21 Tage nach der letzten Injektion. Patienten wurden ausgewertet wie randomisiert.</p> <p>Population zur Auswertung der Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention (Alirocumab oder Placebo) erhalten haben. Patienten wurden ausgewertet wie behandelt. <p>Population zur Bestimmung von anti-Alirocumab Antikörpern</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention (Alirocumab oder Placebo) erhalten haben und für die der Ausgangswert und mindestens eine Antikörperbestimmung nach der ersten doppelblinden Injektion verfügbar waren <p>Population zur Auswertung der Lebensqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention (Alirocumab oder Placebo) erhalten haben und bei denen die Lebensqualität zu Beginn der Studie und danach mindestens einmal innerhalb von 52 Wochen in einer der fünf Dimensionen des EQ-5D erhoben wurde <p>Statistische Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte: Primäre und sekundäre Endpunkte wurden in der ITT und mITT-Population ausgewertet.</p> <p>Primärer Endpunkt: Die prozentuale Änderung des berechneten LDL-C im Vergleich zum Ausgangswert wurde mittels MMRM (<i>mixed effect model with repeated measures</i>)-Methode in SAS[®] analysiert. Das Modell enthielt als feste Effekte Behandlung (Placebo vs. Alirocumab), Randomisierungsstrata gemäß IVRS (MI/Schlaganfall: ja vs. nein; Statin Behandlung: hoch vs. niedrig/moderat; Region: Nord-Amerika vs. West-Europa vs. Ost-Europa vs. Rest der Welt), Zeitpunkt (Woche 4, 8, 12, 16, 24, 36, 52), die Interaktionsterme Behandlung*Zeitpunkt und Strata*Zeitpunkt, sowie die stetigen festen Kovariaten LDL-C Ausgangswert und Ausgangswert*Zeitpunkt. Das Modell lieferte nach Ausgangswert adjustierte geschätzte <i>least square</i>-Mittelwerte (LSM) bei Woche 24 für beide Behandlungsgruppen mit den jeweiligen Standardfehlern (SE) und 95 % Konfidenzintervallen (KI). Mit geeigneten Contrast Statements wurde der Unterschied in den Schätzwerten 2-seitig auf dem Niveau 5% getestet. Innerhalb der Gruppen wurden die LSM und SE nach dem Anteil der Patienten in den Strata-Variablen in der Studienpopulation gewichtet.</p> <p>Hypothese: μ_0 und μ_1 sind die Mittelwerte der relativen Senkung des berechneten LDL-C nach 24 Wochen bei Patienten mit Placebo bzw. Alirocumab. Folgende Hypothese sollte getestet werden: $H_0: \mu_0 = \mu_1$ versus $H_1: \mu_0 \neq \mu_1$</p> <p>Sekundäre Endpunkte: Stetige, normalverteilte Endpunkte wurden mittels MMRM-Modell</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>analog zum primären Endpunkt ausgewertet.</p> <p>Stetige, nicht-normalverteilte Endpunkte (Lipide: TG und LP(a)) wurden mittels eines multiplen Imputationsansatzes zum Umgang mit fehlenden Daten ausgewertet. Die prozentuale Veränderung vom Ausgangswert zu einem bestimmten Zeitpunkt wurde von beobachteten und imputierten Lipid-Werten zu diesem Zeitpunkt bestimmt. Nach multipler Imputation wurde ein robustes Regressionsmodell mit M-Schätzung für den zu interessierenden Endpunkt und mit Behandlungsgruppe, Randomisierungsstrata und entsprechendem Ausgangswert als Effekte im Modell verwendet, um Behandlungseffekte zu vergleichen. Die kombinierten Mittelwertschätzungen für beide Behandlungsgruppen sowie die Differenzen dieser Schätzungen und die entsprechenden Standardfehler (SEs), 95% Konfidenzintervalle und p-Werte wurden bestimmt.</p> <p>Binäre Endpunkte wurden ebenfalls mittels eines multiplen Imputationsansatzes für fehlende Daten ausgewertet. Binäre Endpunkte zu bestimmten Zeitpunkten wurden basierend auf beobachteten und imputierten Lipidwerten zu diesen Zeitpunkten bestimmt. Multiple Imputation mit anschließender stratifizierter logistischer Regression mit Behandlungsgruppe als Haupteffekt und Ausgangswert als Kovariate, stratifiziert gemäß Randomisierungsstrata, wurde verwendet, um die Behandlungsgruppen zu vergleichen. Kombinierte Schätzungen von Odds Ratio (OR) gegen Placebo, 95% Konfidenzintervall und p-Wert wurden bestimmt. Wenn logistische Regression nicht möglich war (z.B. null Responder in einem Behandlungsarm), wurden fehlende Werte mittels LOCF (<i>last observation carried forward</i>)-Ansatz kalkuliert und ein Modell der exakten bedingten logistischen Regression angewandt.</p> <p>Die sekundären Endpunkte wurden in einer hierarchischen Rangfolge ausgewertet.</p> <p>Statistische Auswertung der Sicherheitsendpunkte:</p> <p>Es erfolgte eine deskriptive Zusammenfassung der Sicherheitsendpunkte pro Behandlungsarm ohne formale Signifikanztests. Der für die Sicherheitsauswertung relevante Zeitraum reichte von der ersten bis zur letzten Verabreichung der Studienintervention (Alirocumab oder Placebo) plus 70 Tage (10 Wochen).</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen:</p> <p>Um die Homogenität des Behandlungseffekts über verschiedene Subgruppen zu untersuchen, wurde das MMRM-Modell erweitert um die Interaktionsterme: Behandlung*Subgruppenfaktor, Zeitpunkt*Subgruppenfaktor und Behandlung*Zeitpunkt*Subgruppenfaktor, sowie um den Subgruppenfaktorterm. Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurden für folgende Faktoren Subgruppenanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BMI (<30 kg/m², ≥30 kg/m) • Geschlecht (Männer/Frauen) • Region (Nordamerika, Westeuropa, Osteuropa, restliche Welt) • Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre) • Ethnie (spanisch oder lateinamerikanisch, nicht spanisch oder lateinamerikanisch) • Statinbehandlung (Hochdosistherapie [Atorvastatin 40 - 80 mg oder Rosuvastatin 20 - 40 mg] versus Simvastatin in jeglicher Dosis, Atorvastatin < 40 mg oder Rosuvastatin < 20 mg)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Statin mit versus ohne andere LMT zum Zeitpunkt der Randomisierung • Früherer Myokardinfarkt oder Schlaganfall (Ja/Nein) • Diabetes (Ja/Nein) • Ausgangswert LDL-C (<100, ≥100 bis <130, ≥130 bis <160, ≥160 mg/dl) (<2,59, ≥2,59 bis <3,37, ≥3,37 bis <4,14, ≥4,14 mmol/l) • Ausgangswert HDL-C (<40 mg/dl, ≥40 mg/dl / <1,04 mmol/l, ≥1,04 mmol/l) • Ausgangswert Nüchterntriglyceride (<150 mg/dl, ≥150 mg/dl / <1,7 mmol/l, ≥1,7 mmol/l) • Ausgangswert Lp (a) (<30, ≥30 bis <50, ≥50 mg/dl / <0,3, ≥0,3 bis <0,5, ≥0,5 g/L) • Ausgangswert Gesamt-PCSK9 (unter, über oder beim Median) • Ausgangswert freies PCSK9 (unter, über oder beim Median) <p>Innerhalb jeder Subgruppe wurde die adjustierte Mittelwertdifferenz (<i>LS-mean difference</i>) gegen Placebo mit SE und 95% KI berechnet. Der Interaktions-p-Wert für Behandlung*Subgruppenfaktor bei Woche 24 wurde für jeden Faktor angegeben.</p> <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <p>Fehlende Daten: Das MMRM-Modell beruht auf der MAR-Annahme (<i>missing at random</i>). Um auf Einflüsse von nicht-zufälligen Mechanismen für fehlende Daten zu testen, wurden Sensitivitätsanalysen nach folgenden Ansätzen durchgeführt: <i>Tipping-point</i>-Ansatz (im SAP präspezifiziert) sowie ein <i>Pattern-Mixture</i>-Modell (von den Zulassungsbehörden gefordert).</p> <p>Randomisierungs-Strata: MMRM-Modell mit den Strata laut eCRF anstelle der im IVRS verzeichneten Strata.</p> <p>Berechnete vs. gemessene LDL-C-Werte: ANCOVA-Modell mit gemessenen LDL-C-Werten (Ausgangswert und ein Wert innerhalb des 24-Wochen-Behandlungszeitraums).</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Alirocumab: n= 1553, Placebo: n= 788 b) Alirocumab: n=1550, Placebo: n=788 (Patienten, die mindestens eine Dosis der geplanten Behandlung erhalten haben) c) Alirocumab: n=1530, Placebo: n=780 (ITT-Population)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Insgesamt wurden 5142 Patienten gescreent. Davon erfüllten 2799 Patienten die Einschlusskriterien nicht und 2341 Patienten wurden randomisiert. Drei randomisierte Patienten in der Alirocumab-Gruppe erhielten keine Behandlung (Begründung: andere Gründe) und wurden deshalb aus der <i>Safety</i> - und mITT-Population ausgeschlossen. Für 23 Patienten der Alirocumab-Gruppe und 8 Patienten der Placebo-Gruppe war kein LDL-C-Wert innerhalb der definierten Analysefenster bis Woche 24 verfügbar. Diese Patienten wurden aus der ITT-Population ausgeschlossen. Für 30 Patienten der Alirocumab-Gruppe (inklusive der 3 nicht behandelten Patienten) und 11 Patienten der Placebo-Gruppe war kein LDL-C-Wert innerhalb der definierten Analysefenster bis Woche 24 und innerhalb des Behandlungszeitraums mit der Studienintervention (Alirocumab oder Placebo) verfügbar. Diese Patienten wurden aus der mITT-Population ausgeschlossen. Studienabbrüche: siehe Flow Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Januar 2012 – November 2014 (Zeitpunkt der Aufnahme des ersten Probanden – Zeitpunkt der letzten Visite des letzten Probanden)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
a: nach CONSORT 2010.		

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

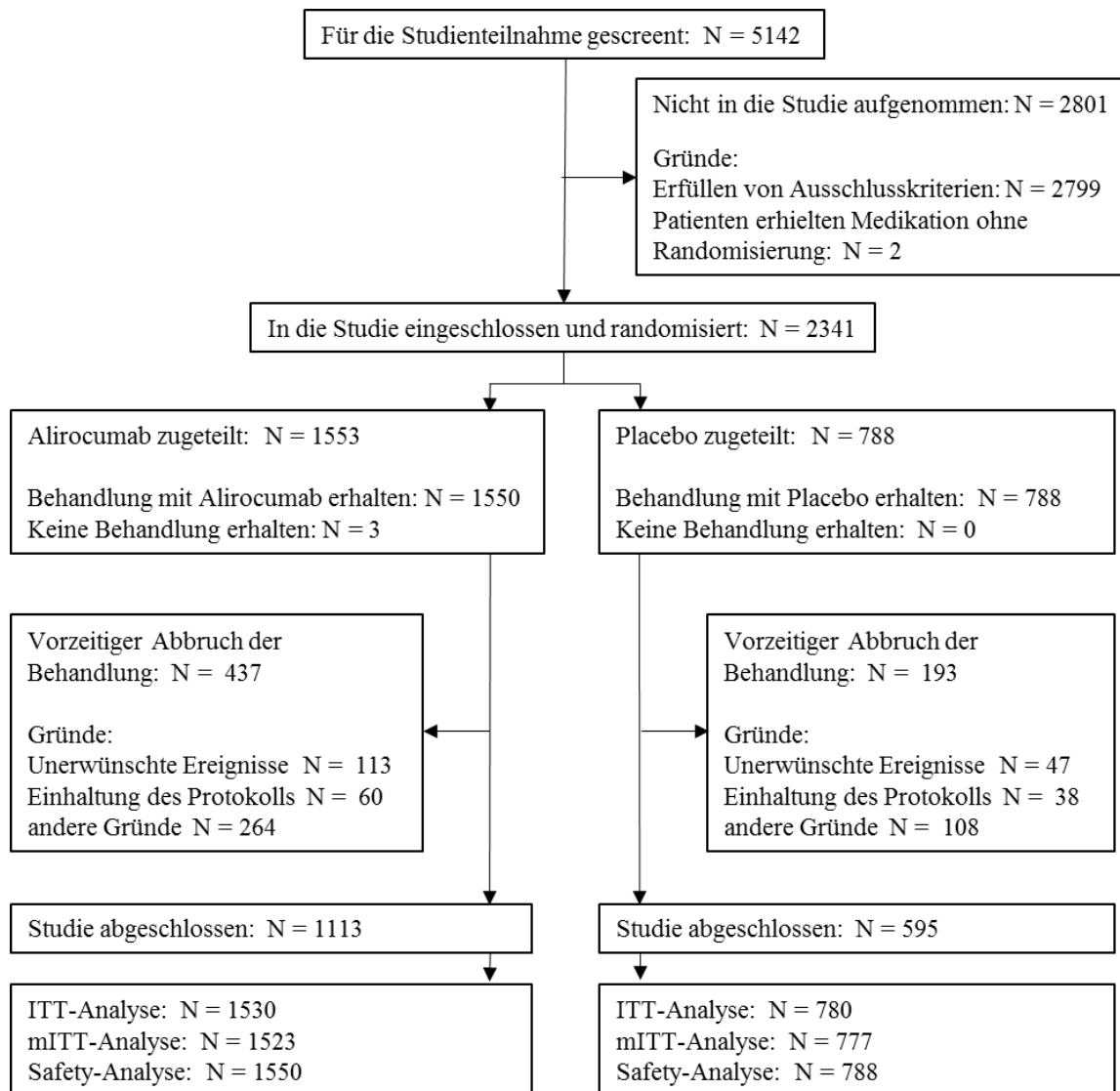


Abbildung 4-33: Patientenfluss der Studie ODYSSEY LONG TERM

Tabelle 4-95 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ODYSSEY OPTIONS I

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab bei Patienten mit Hypercholesterinämie (HeFH und Nicht-FH) und hohem kardiovaskulären Risiko, deren LDL-C-Werte mit Atorvastatin (20 oder 40 mg) mit oder ohne weiterer LMT (ohne Ezetimib) nicht ausreichend kontrolliert sind</p> <p>Primäres Ziel:</p> <p>Untersuchung der LDL-C-Senkung nach 24-wöchiger Behandlung mit Alirocumab in Kombination mit Atorvastatin im Vergleich zu Ezetimib in Kombination mit Atorvastatin, im Vergleich zur doppelten Dosis Atorvastatin oder im Vergleich zu einem Statinwechsel von Atorvastatin auf Rosuvastatin bei Patienten mit Hypercholesterinämie und hohem kardiovaskulären Risiko.</p> <p>Hypothese:</p> <p>μ_0 und μ_1 sind die Mittelwerte der prozentualen Senkung des berechneten LDL-C nach 24 Wochen für jeden der 5 aktiven Kontrollgruppen und der beiden Alirocumab-Gruppen.</p> <p>Folgende Hypothese sollte getestet werden:</p> <p>$H_0: \mu_0 = \mu_1$ versus $H_1: \mu_0 \neq \mu_1$</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung des Effekts auf den LDL-C-Wert von 75 mg Alirocumab in Kombination mit Atorvastatin im Vergleich zu Ezetimib in Kombination mit Atorvastatin, im Vergleich zur doppelten Dosis Atorvastatin oder im Vergleich zu einem Wechsel von Atorvastatin auf Rosuvastatin nach 12-wöchiger Behandlung • Untersuchung des Effekts von 75 mg Alirocumab auf andere Lipidwerte (z.B. ApoB, non-HDL-C, Gesamtcholesterin, Lp(a), HDL-C, Triglyzeride und ApoA-1) • Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Alirocumab • Untersuchung des Auftretens von anti-Alirocumab-Antikörpern (ADAs)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Parallelgruppen-Design, multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase III-Studie</p> <p><u>Atorvastatin 20 mg Regime:</u> Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 (Alirocumab:Atorvastatin4:Ezetimib)</p> <p><u>Atorvastatin 40 mg Regime:</u> Randomisierung im Verhältnis 1:1:1:1 (Alirocumab:Atorvastatin:Rosuvastatin:Ezetimib)</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Clinical Trial Protocol Amendment No. 1 (14-Feb-2013):</p> <p>Es wurde eine offene 4-wöchige Phase mit einer Atorvastatin-Behandlung (20 oder 40 mg) im Rahmen des Screenings für folgende Patienten nach Ermessen des Prüfarztes eingeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die nicht 4 Wochen auf einer stabilen Dosis Atorvastatin (20 oder 40 mg) waren • Patienten, die von einem anderen Statin auf Atorvastatin wechselten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die bisher nicht mit einem Statin behandelt wurden, obwohl sie nach Leitlinie bereits hätten behandelt werden müssen <p>Änderungen von Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA_{1c}-Grenzwert wurde von 8,5% auf 9% erhöht • Laborbefunde: wiederholte TSH-Messung wird erlaubt (aufgrund bekannter Variabilität der Messung) • Verhütungsmittel muss während der gesamt Studiendauer und 10 Wochen nach der letzten Einnahme von Prüfpräparaten eingenommen werden (Präzisierung der Verhütungsdauer) • Konkretisierung der erlaubten LMT <p>Clinical Trial Protocol Amendment No. 2 (09-Apr-2014):</p> <p>Änderungen bezüglich der statistischen Auswertung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die primäre Analyse der Wirksamkeit wird die ITT-Population untersucht (zusätzlich zur mITT-Population). • Verwendung eines MMRM-Ansatzes für den primären Endpunkt (anstelle ANCOVA) • Verwendung eines MMRM-Ansatzes für stetige, normalverteilte sekundäre Endpunkte (anstelle ANCOVA) sowie der robusten logistischen Regression nach multipler Imputation für fehlende Werte für stetige, nicht-normalverteilte Endpunkte • Verwendung der logistischen Regression nach multipler Imputation für fehlende Werte für binäre sekundäre Endpunkte (anstelle exakter bedingter logistischer Regression) <p>Einführung einer gepoolten Analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die primären und sekundären Endpunkte wurden unterstützende Analysen des gepoolten Atorvastatin-Regimes durchgeführt (mITT und ITT). • Die initiale Analyse der Sicherheitsendpunkte wird auf Basis des gepoolten Atorvastatin-Regimes erfolgen. Die getrennten Auswertungen nach 20 mg und 40 mg Atorvastatin-Regime werden unterstützend hinzugezogen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit LDL-C ≥ 70 mg/dl [1,81 mmol/l], deren LDL-C-Werte mit einer stabilen Dosis Atorvastatin 20 mg oder 40 mg* mit oder ohne weiteren LMT (ohne Ezetimib) nicht adäquat kontrolliert sind. Die Patienten mit HeFH** oder Nicht-FH müssen zusätzlich eine bekannte kardiovaskuläre Erkrankung[#] oder Risikoäquivalente^{##} oder Diabetes <u>mit</u> Organschädigung^{###} aufweisen. <p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit LDL-C ≥ 100 mg/dl [2,59 mmol/l], deren LDL-C-Werte mit einer stabilen Dosis Atorvastatin 20 mg oder 40 mg* mit oder ohne weiteren LMT (ohne Ezetimib) nicht adäquat kontrolliert sind. Die Patienten mit HeFH** oder Nicht-FH müssen einen weiteren Risikofaktor^{###} aufweisen. <p>* Stabile Statindosis für mindestens 4 Wochen vor der Screeningvisite</p> <p>** Die Diagnosestellung der HeFH muss entweder mittels Genotypisierung oder anhand klinischer Kriterien erfolgt sein. Die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>klinische Diagnose kann entweder basierend auf den Simon-Broome-Kriterien oder den Kriterien des WHO/Dutch Lipid Clinic Network Score gestellt worden sein.</p> <p>[#]<u>Definition der koronaren Herzkrankheit:</u> Akuter oder stummer Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, koronare Revaskularisation, andere diagnostizierte, klinisch relevante koronare Herzkrankheit</p> <p>^{##}<u>Definition der Risikoäquivalente einer kardiovaskulären Erkrankung:</u> Periphere arterielle Verschlusskrankheit, ischämischer Schlaganfall, atherosklerotische Niereninsuffizienz, Erkrankungen der Arteria carotis Bauchaortenaneurysma</p> <p>^{###}<u>Weitere Risikofaktoren:</u> Moderate Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 mit oder ohne Organschädigung (wie Mikroalbuminurie, Retinopathie, Nephropathie), berechneter 10-Jahres SCORE für das bestehende kardiovaskuläre Risiko $\geq 5\%$ (entsprechend der europäischen Leitlinie der ESC/EAS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschriebene Einverständniserklärung <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LDL-C <70 mg/dl (<1,81 mmol/l) zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -2) bei Patienten mit vorangegangener kardiovaskulärer Erkrankung (koronare Herzkrankheit, ischämischer Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit) oder Risikoäquivalente • LDL-C <100 mg/dl (<2,59 mmol/l) zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -2) bei Patienten ohne bestehende kardiovaskuläre Erkrankung oder Risikoäquivalente, aber mit anderen Risikofaktoren (siehe oben^{###}) • Homozygote familiäre Hypercholesterinämie • Einnahme eines anderen Statins als Atorvastatin (20 mg oder 40 mg) • Einnahme von Ezetimib oder Einnahme 4 Wochen vor der Screening-Visite (Woche -2) • Keine stabile LMT-Therapie (ohne Ezetimib) für mindestens vier Wochen und/oder Fenofibrat für mindestens sechs Wochen vor der Screening-Visite (Woche -2) und vom Screening bis zur Randomisierung • Einnahme anderer Fibrate als Fenofibrat innerhalb von sechs Wochen vor der Screening-Visite (Woche -2) • Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln oder OTC-Arzneimitteln, die die Lipidwerte beeinflussen können, in nicht stabiler Dosis für mindestens vier Wochen vor der Screening-Visite (Woche -2) und vom Screening bis zur Randomisierung • Einnahme von Produkten mit rotem Hefereis innerhalb von vier Wochen vor der Screening-Visite (Woche -2) und vom Screening bis zur Randomisierung • Durchführung einer Plasmapherese-Behandlung innerhalb von zwei Monaten vor der Screening-Visite (Woche -2) oder geplante Plasmapherese innerhalb der Studiendauer • Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris mit Krankenhausaufenthalt, perkutane koronare Intervention (PCI), Koronararterien-Bypass (CAGB), unkontrollierte Herzrhythmusstörung, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Carotis-Revaskularisation, endovaskuläre Verfahren oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>operative Eingriffe bei peripheren Gefäßerkrankungen innerhalb von drei Monaten vor der Screening-Visite (Woche -2) oder vom Screening bis zur Randomisierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geplante PCI, CABG, Carotis-Revaskularisation oder operativer Eingriff bei peripheren Gefäßerkrankungen innerhalb der Studiendauer • Systolischer Blutdruck >160 mmHg oder diastolischer Blutdruck >100 mmHg zum Zeitpunkt des Screenings oder der Randomisierung • Herzversagen des Stadiums III oder IV (nach <i>New York Heart Association</i>) innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn • Vorausgegangene Hirnblutung • Alter < 18 Jahre zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -2) • Patienten, die nicht vor der Screening-Visite (Woche -2) zu einer Cholesterin-senkenden Diät beraten wurden • Diabetes-Diagnose innerhalb von drei Monaten vor der Randomisierung (Woche 0) oder schlecht eingestellter Diabetes zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -2) (Glykohämoglobin A_{1c} [HbA_{1c}] >9%) • Jegliche klinisch relevante unkontrollierte endokrine Erkrankung, die einen Einfluss auf Serum-Lipide oder Lipoproteine hat • Vorausgegangener bariatrischer Eingriff innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn • Gewichtsschwankungen > 5 kg innerhalb von 2 Monaten vor der Screening-Visite (Woche -2) • Bekannte <i>loss-of-function</i>-Mutation oder –Polymorphismus von PCSK9 • Einnahme systemischer Kortikosteroide (Ausnahme: Ersatztherapie bei Erkrankungen der Hypophyse oder Nebennieren mit einer stabilen Dosierung für mindestens sechs Wochen vor Randomisierung (Woche 0)) • Einnahme einer kontinuierlichen Östrogen- oder Testosteron-Ersatztherapie (Ausnahme: stabile Dosierung für mindestens sechs Wochen vor Screening-Visite (Woche -2) und keine geplante Änderung) • Krebserkrankung innerhalb von 5 Jahren vor Studienbeginn (Ausnahmen: adäquat behandeltes Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom oder in situ Zervixkarzinom) • Positiver HIV-Test • Behandlung mit einem anderen experimentellen Arzneimittel als Alirocumab innerhalb eines Monats • Patienten, die in anderen klinischen Studien mit Alirocumab oder anderen anti-PCSK9-Antikörpern behandelt wurden • Bedingungen, die eine sichere Durchführung der Studie oder die Endpunkterhebung gefährden: schwere systemische Erkrankungen, kurze Lebenserwartung etc. • Fehlende Eignung des Patienten nach Einschätzung des Studienpersonals • Laborbefunde in der Screening-Phase (ohne Laboruntersuchungen bei Randomisierung in Woche 0): positive Tests auf Hepatitis B, Hepatitis C oder Schwangerschaft (inklusive Woche 0); LDL-C >250

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mg/dl (6,47 mmol/l); Nüchtern-Triglyzeride >400 mg/dl (>4,52 mmol/l); Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) <30 ml / min / 1,73 m² nach MDRD-Gleichung (berechnet durch Zentrallabor); Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) > 3 x obere Grenze des Normalbereichs; Kreatinphosphokinase (CPK) > 3 x obere Grenze des Normalbereichs; TSH < untere Normgrenze oder > obere Normgrenze</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Kontraindikationen für die Hintergrundtherapien • Bekannte Hypersensitivität gegen monoklonale Antikörper oder einen Bestandteil der Arzneimitteldarstellung • Schwangere oder stillende Frauen • Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hoch wirksamen Verhütungsmethoden anwenden, oder bei denen kein Schwangerschaftstest durchgeführt werden kann. (Frauen im gebärfähigen Alter müssen zum Zeitpunkt des Screening und der Randomisierung einen bestätigten negativen Schwangerschaftstest haben. Sie müssen eine wirksame Verhütungsmethode während der gesamten Dauer der Studienbehandlung und 10 Wochen nach der letzten Einnahme von Prüfpräparaten nutzen und wiederholten Schwangerschaftstests bei den Studienvisiten zustimmen. Die angewandten Methoden der Empfängnisverhütung müssen die Kriterien für eine hoch effektive Methode der Empfängnisverhütung gemäß der "Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals (CPMP/ICH/286/95" http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/028695en.pdf.) erfüllen. Bei Frauen nach der Menopause müssen mindestens 12 Monate seit der letzten Menstruation vergangen sein.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde in 85 aktiven Zentren (die je mindestens einen Patienten gescreent haben) in folgenden Ländern durchgeführt: Australien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Mexiko, Spanien, Großbritannien, USA.</p> <p>Das Projektmanagement, Monitoring und Datenmanagement wurde Medpace Inc. in Cincinnati, Ohio (US) übertragen.</p> <p>Medpace Reference Laboratories (MRL) in Cincinnati, Ohio (US) analysierte die Lipidwerte.</p> <p>Eine Lenkungs-ausschuss (<i>Steering Committee</i>) beriet den Sponsor für alle Phase 3-Studien zur LDL-C-Senkung bezüglich wissenschaftlicher und methodischer Fragen, war verantwortlich für alle wissenschaftlichen Fragestellungen während der Studie und prüfte die Empfehlungen des Daten-Monitoring-Komitees.</p> <p>Das Daten-Monitoring-Komitee war verantwortlich für die Patientensicherheit in den Phase 3-Studien zur LDL-C-Senkung. Die Mitglieder des Daten-Monitoring-Komitees prüften Berichte, die von einem unabhängigen Statistiker entblindet wurden, und sprachen Empfehlungen zur Durchführung der Studie mit Blick auf die Sicherheit der Patienten aus.</p> <p>Ein unabhängiges Komitee für klinische Ereignisse, bestehend aus Experten im Bereich der kardiovaskulären Erkrankungen, war verantwortlich für die Definition und Überprüfung der kardiovaskulären Ereignisse und Todesfälle basierend auf verblindeten Daten.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Patienten erhielten im Screening-Zeitraum eine Einzeldosis Placebo s.c. zu Übungszwecken.</p> <p>In einer offenen 4-wöchigen Phase wurde folgenden Patienten nach Ermessen des Prüfarztes eine Atorvastatin-Behandlung (20 oder 40 mg) im Rahmen des Screenings verabreicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die nicht 4 Wochen auf einer stabilen Dosis Atorvastatin (20 oder 40 mg) waren • Patienten, die von einem anderen Statin auf Atorvastatin wechselten • Patienten, die bisher nicht mit einem Statin behandelt wurden, obwohl sie nach Leitlinie bereits hätten behandelt werden müssen <p>Alirocumab und Alirocumab-Placebo wurden in identisch aussehenden Autoinjektoren bzw. Ezetimib und Ezetimib-Placebo wurden als identisch aussehende Kapseln bereitgestellt und identisch verblindet verpackt. Die verschiedenen Statine bzw. Dosen (Atorvastatin (20 mg, 40 mg oder 80 mg), Rosuvastatin 40 mg) wurden als identisch aussehende Kapseln bereitgestellt. Die Fertigspritzen wurden durch Selbstinjektion oder durch eine andere benannte Person verabreicht.</p> <p><u>Atorvastatin 20 mg Regime:</u></p> <p>Alirocumab-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sterile Lösung mit einer Konzentration von 75 mg/mL oder 150 mg/mL Alirocumab in Histidin, pH 6,0, Polysorbat 20 und Saccharose. Administration durch s.c. Injektion in den Bauch, Oberschenkel oder Oberarm, rotierende Administration wird empfohlen. <p>Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 75 mg alle zwei Wochen beginnend in Woche 0 bis Woche 12, ○ 75 mg oder 150 mg alle zwei Wochen (basierend auf dem LDL-C-Wert in Woche 8) von Woche 12 bis 24 (2 Wochen vor dem Ende der doppelblinden Behandlungsperiode) <ul style="list-style-type: none"> • Placebo für eine Ezetimib-Kapsel einmal pro Tag • Atorvastatin-Kapsel 20 mg einmal pro Tag <p>Ezetimib-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ezetimib-Kapsel 10 mg einmal pro Tag • Placebo für Alirocumab: Sterile Lösung aus Histidin, pH 6,0, Polysorbat 20 und Saccharose. Administration durch s.c. Injektion in den Bauch, Oberschenkel oder Oberarm, rotierende Administration wird empfohlen. Alle zwei Wochen beginnend in Woche 0 bis Woche 24 (2 Wochen vor dem Ende der doppelblinden Behandlungsperiode) • Atorvastatin-Kapsel 20 mg einmal pro Tag <p>Atorvastatin-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atorvastatin-Kapsel 40 mg einmal pro Tag • Placebo für Alirocumab: Sterile Lösung aus Histidin, pH 6,0, Polysorbat 20 und Saccharose. Administration durch s.c. Injektion in den Bauch, Oberschenkel oder Oberarm, rotierende Administration wird empfohlen. Alle zwei Wochen beginnend in

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Woche 0 bis Woche 24 (2 Wochen vor dem Ende der doppelblinden Behandlungsperiode)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo für eine Ezetimib-Kapsel einmal pro Tag <p><u>Atovastatin 40 mg Regime:</u></p> <p>Alirocumab-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sterile Lösung mit einer Konzentration von 75 mg/mL oder 150 mg/mL Alirocumab in Histidin, pH 6,0, Polysorbat 20 und Saccharose. Administration durch s.c. Injektion in den Bauch, Oberschenkel oder Oberarm, rotierende Administration wird empfohlen. <p>Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 75 mg alle zwei Wochen beginnend in Woche 0 bis Woche 12, ○ 75 mg oder 150 mg alle zwei Wochen (basierend auf dem LDL-C-Wert in Woche 8) von Woche 12 bis 24 (2 Wochen vor dem Ende der doppelblinden Behandlungsperiode) <ul style="list-style-type: none"> • Placebo für eine Ezetimib-Kapsel einmal pro Tag • Atorvastatin-Kapsel 40 mg einmal pro Tag <p>Ezetimib-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ezetimib-Kapsel 10 mg einmal pro Tag • Placebo für Alirocumab: Sterile Lösung aus Histidin, pH 6,0, Polysorbat 20 und Saccharose. Administration durch s.c. Injektion in den Bauch, Oberschenkel oder Oberarm, rotierende Administration wird empfohlen. Alle zwei Wochen beginnend in Woche 0 bis Woche 24 (2 Wochen vor dem Ende der doppelblinden Behandlungsperiode) • Atorvastatin-Kapsel 40 mg einmal pro Tag <p>Atorvastatin-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atorvastatin-Kapsel 80 mg einmal pro Tag • Placebo für Alirocumab: Sterile Lösung aus Histidin, pH 6,0, Polysorbat 20 und Saccharose. Administration durch s.c. Injektion in den Bauch, Oberschenkel oder Oberarm, rotierende Administration wird empfohlen. Alle zwei Wochen beginnend in Woche 0 bis Woche 24 (2 Wochen vor dem Ende der doppelblinden Behandlungsperiode) • Placebo für eine Ezetimib-Kapsel einmal pro Tag <p>Rosuvastatin-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rosuvastatin-Kapsel 40 mg einmal pro Tag • Placebo für Alirocumab: Sterile Lösung aus Histidin, pH 6,0, Polysorbat 20 und Saccharose. Administration durch s.c. Injektion in den Bauch, Oberschenkel oder Oberarm, rotierende Administration wird empfohlen. Alle zwei Wochen beginnend in Woche 0 bis Woche 24 (2 Wochen vor dem Ende der doppelblinden Behandlungsperiode) • Placebo für eine Ezetimib-Kapsel einmal pro Tag <p>Begleitmedikation:</p> <p>Als LMT waren folgende Arzneimittel erlaubt: Cholestyramin, Colestipol, Colesevelam, Nikotinsäure, Fenofibrat, Omega-3-Fettsäuren</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(≥1000 mg täglich)). Die LMT mussten in einer stabilen Dosis mindestens vier Wochen vor der Screening-Visite (Woche -2), im Screening-Zeitraum und während der Behandlungsphase eingenommen werden (Ausnahme: außergewöhnliche Umstände wie z.B. Warnung des Zentrallabors aufgrund der Triglyzeridwerte).</p> <p>Nahrungsergänzungsmittel oder OTC-Präparate, die Lipidwerte beeinflussen können, waren nur erlaubt, wenn sie in einer stabilen Dosis mindestens vier Wochen vor der Screening-Visite (Woche -2), im Screening-Zeitraum und in den 24 Wochen des Behandlungszeitraums eingenommen wurden.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population, basierend auf allen LDL-C-Werten ungeachtet der Fortführung der Behandlung <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der mITT-Population, basierend auf allen LDL-C-Werten im Behandlungszeitraum • Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT- und mITT-Population • Prozentuale Änderung des ApoB-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT- und mITT-Population • Prozentuale Änderung des non-HDL-C-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT- und mITT-Population • Prozentuale Änderung des Gesamt-Cholesterin-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Prozentuale Änderung des ApoB-, non-HDL-C- und Gesamt-Cholesterin-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Anteil der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko*, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <70 mg/dl (1,81 mmol/l) oder Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko*, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <100 mg/dl (2,59 mmol/l) nach 24 Wochen erreicht haben (ITT- und mITT-Population) <p>* Die Kategorisierung des kardiovaskulären Risikos wurde in der Studie wie folgt vorgenommen:</p> <p>Patienten mit sehr hohem Risiko sind Patienten mit bestehender koronarer Herzkrankheit oder Risikoäquivalenten.</p> <p>Patienten mit hohem Risiko sind alle anderen Patienten.</p> <p>Koronare Herzkrankheit und Risikoäquivalente sind im SAP definiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <70 mg/dl (1,81 mmol/l) nach 24 Wochen erreicht haben (ITT- und mITT-Population) • Prozentuale Änderung des Lp(a)-, HDL-C-, Nüchterntriglyzerid- und ApoA-1-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Prozentuale Änderung des Lp(a)-, HDL-C-, Nüchterntriglyzerid- und

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: allergische Reaktionen, darunter lokale Reaktionen an der Injektionsstelle; ALT \geq 3-facher oberer Normwert oder ALT \geq 2-facher Ausgangswert (wenn Ausgangswert \geq oberer Normwert); hämolytische Anämie; neurologische Ereignisse; ophtalmologische Ereignisse; Überdosis der Prüfearznei; Schwangerschaft • Kardiovaskuläre Ereignisse: Myokardinfarkt; zerebrovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Hirnblutung, Ischämie oder Blutung im Rückenmark oder der Retina); instabile Angina pectoris mit Krankenhausaufenthalt oder Notfallbehandlung, Herzinsuffizienz mit Krankenhausaufenthalt oder Notfallbehandlung, koronare Revaskularisation, Tod infolge eines kardiovaskulären Ereignisses) • Todesfälle • Laborwerte: Urinanalyse, Blutanalyse, hämatologische Analyse, Standard-Blutwerte (Glucose, Natrium, Kalium, Chlorid, Bicarbonat, Calcium, Phosphor, Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, Gesamt-Protein, LDH, Albumin, γ-Glutamyltransferase, Hepatitis-C-Antikörper, Leberwerte [ALT, AST, alkalische Phosphatase, Gesamt-Bilirubin], Kreatinphosphokinase) • Vitalparameter (Blutdruck, Puls) • Elektrokardiogramm • Anti-Alirocumab-Antikörper (ADA) nach 12, 24, 52, 78 und 86 Wochen; neutralisierende anti-Alirocumab-Antikörper bei positivem ADA-Befund • Prozentuale Änderung des hs-CRP-Werts nach 24, 52 und 78 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert • Absolute Änderung des HbA_{1c}-Werts nach 24, 52 und 78 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert • Anteil der Patienten mit berechnetem LDL-C < 25 mg/dl (0,65 mmol/l) oder < 15 mg/dl (0,39 mmol/l) bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Clinical Trial Protocol Amendment No. 1 (14-Feb-2013): Neurokognitive Ereignisse wurden bei neurologischen Ereignissen (unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) ergänzt</p> <p>Clinical Trial Protocol Amendment No. 2 (09-Apr-2014): Ergänzung: direkte Messung des LDL-C in Woche 0 und 24 zusätzlich zur Berechnung des LDL-C (ermöglicht Bewertung der Konsistenz der berechneten LDL-C-Werte im Vergleich zu den direkt gemessenen LDL-C-Werten)</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	5 paarweise Vergleiche von Alirocumab mit unterschiedlichen Kontrollen wurden für die primäre Analyse durchgeführt. Unter Verwendung der Bonferroni Adjustierung für multiple Vergleiche wurde eine Fallzahl von 350 Patienten (50 Patienten je Therapiearm (insgesamt 7)) geplant. Diese Fallzahl hätte eine 90%ige Power, um einen Unterschied in der mittleren prozentualen LDL-C-Senkung von mindestens 20% nachzuweisen (unter der Annahme einer Standardabweichung von 25%). Um das Signifikanzniveau der gesamten Studie auf 0,05 zu halten, wurde das zweiseitige Signifikanzniveau der einzelnen 5 paarweisen Vergleiche auf je 0,01 angepasst.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Interimsanalyse geplant oder durchgeführt. Der Sponsor konnte die Studie vorzeitig beenden. Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch wären u.a. Bedenken bezüglich der Effizienz, der Sicherheit oder der Zweckmäßigkeit gewesen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral durch das interaktive Sprachdialogsystem (IVRS, <i>Interactive Voice Response System</i>) bzw. das interaktive Webdialogsystem (IWRS, <i>Interactive Web Response System</i>).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung mittels permutierter Blöcke, Für jedes Atorvastatin-Regime (20 mg oder 40 mg) erfolgte die Stratifizierung nach: vorausgegangenem Myokardinfarkt oder ischämischen Schlaganfall (ja/nein)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Zuteilung per Telefon/Internet (IVRS, IWRS).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrale Erstellung der Randomisierungsliste und Zuteilung der Patienten: Almac Clinical Technologies, 25 Fretz Rd, Souderton, Pennsylvania 18964, USA
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	a) ja b) ja c) ja

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alirocumab und Alirocumab-Placebo wurden in identisch aussehenden Autoinjektoren bzw. Ezetimib und Ezetimib-Placebo wurden als identisch aussehende Kapsel bereitgestellt und identisch verblindet verpackt. Die verschiedenen Statine bzw Dosen (Atorvastatin (20 mg, 40 mg oder 80 mg), Rosuvastatin 40 mg) wurden als identisch aussehende Kapseln bereitgestellt. Die Packungen waren mit einer computergenerierten Nummer versehen, die dem Prüfarzt zum Zeitpunkt der Randomisierung bekannt gegeben wurde.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Population zur Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ITT (<i>intention-to-treat</i>)-Population: alle randomisierten Patienten, für die der LDL-C-Ausgangswert und mindestens ein LDL-C-Wert innerhalb der definierten Analysefenster bis Woche 24 bestimmt wurde, unabhängig davon, ob die Patienten eine Behandlung erhalten haben. Patienten wurden ausgewertet wie randomisiert. • mITT (<i>modified intention-to-treat</i>)-Population: alle randomisierten Patienten, für die der LDL-C-Ausgangswert und mindestens ein LDL-C-Wert innerhalb der definierten Analysefenster bis Woche 24 bestimmt wurde und die zum Zeitpunkt der Messung mit der Studienintervention (Alirocumab oder Ezetimib oder Statin) behandelt wurden. Bei Abbruch der Intervention galt der Behandlungszeitraum bis 21 Tage nach der letzten Injektion bzw. 3 Tage nach der letzten Kapsel-Einnahme. Patienten wurden ausgewertet wie randomisiert. <p>Population zur Auswertung der Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention (Alirocumab oder Komparator) erhalten haben. Patienten wurden ausgewertet wie behandelt. <p>Population zur Bestimmung von anti-Alirocumab Antikörpern</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention (Alirocumab oder Komparator) erhalten haben und für die der Ausgangswert und mindestens eine Antikörperbestimmung nach der ersten doppelblinden Injektion verfügbar waren <p>Statistische Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte: Primäre und sekundäre Endpunkte wurden in der ITT und mITT-Population ausgewertet.</p> <p>Primärer Endpunkt: Die prozentuale Änderung des berechneten LDL-C im Vergleich zum Ausgangswert wurde mittels MMRM (<i>mixed effect model with repeated measures</i>)-Methode in SAS[®] analysiert. Das Modell enthielt als feste Effekte Behandlung, Randomisierungsstrata gemäß IVRS (MI/Schlaganfall: ja vs. Nein), Zeitpunkt (Woche 4, 8, 12, 16, 24), die Interaktionsterme Behandlung*Zeitpunkt und Strata*Zeitpunkt, sowie die stetigen festen Kovariaten LDL-C Ausgangswert und Ausgangswert*Zeitpunkt. Das Modell lieferte nach Ausgangswert adjustierte geschätzte <i>least square</i>-Mittelwerte (LSM) bei Woche 24 für beide Behandlungsgruppen mit den jeweiligen Standardfehlern (SE) und 95 % KI. Die Alirocumab-Gruppen (in Kombination mit 20 mg oder 40</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mg Atorvastatin) wurden mit den entsprechenden Kontrollgruppen verglichen, so dass insgesamt 5 Vergleiche durchgeführt wurden. In jedem der Atorvastatin-Regime (20 mg und 40 mg) wurde mit geeigneten <i>Contrast Statements</i> der Unterschied in den Schätzwerten 2-seitig auf dem Niveau 1% getestet, um ein Signifikanzniveau von 5% für die gesamte Studie beizubehalten. Innerhalb der Gruppen wurden die LSM und SE nach dem Anteil der Patienten in den Strata-Variablen in der Studienpopulation gewichtet.</p> <p>Hypothese:</p> <p>μ_0 und μ_1 sind die Mittelwerte der prozentualen Senkung des berechneten LDL-C nach 24 Wochen für jeden der 5 aktiven Kontrollgruppen und der beiden Alirocumab-Gruppen.</p> <p>Folgende Hypothese sollte getestet werden: $H_0: \mu_0 = \mu_1$ versus $H_1: \mu_0 \neq \mu_1$</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>Stetige, normalverteilte Endpunkte wurden mittels MMRM-Modell analog zum primären Endpunkt ausgewertet.</p> <p>Stetige, nicht-normalverteilte Endpunkte (Lipide: TG und LP(a)) wurden mittels eines multiplen Imputationsansatzes zum Umgang mit fehlenden Daten ausgewertet. Die prozentuale Veränderung vom Ausgangswert zu einem bestimmten Zeitpunkt wurde von beobachteten und imputierten Lipid-Werten zu diesem Zeitpunkt bestimmt. Nach multipler Imputation wurde ein robustes Regressionsmodell mit M-Schätzung für den zu interessierenden Endpunkt und mit Behandlungsgruppe, Randomisierungsstrata und entsprechendem Ausgangswert als Effekte im Modell verwendet, um Behandlungseffekte zu vergleichen. Die kombinierten Mittelwertschätzungen für beide Behandlungsgruppen sowie die Differenzen dieser Schätzungen und die entsprechenden Standardfehler (SEs), 95% Konfidenzintervalle und p-Werte wurden bestimmt.</p> <p>Binäre Endpunkte wurden ebenfalls mittels eines multiplen Imputationsansatzes für fehlende Daten ausgewertet. Binäre Endpunkte zu bestimmten Zeitpunkten wurden basierend auf beobachteten und imputierten Lipidwerten zu diesen Zeitpunkten bestimmt. Multiple Imputation mit anschließender stratifizierter logistischer Regression mit Behandlungsgruppe als Haupteffekt und Ausgangswert als Kovariate, stratifiziert gemäß Randomisierungsstrata, wurde verwendet, um die Behandlungsgruppen zu vergleichen. Kombinierte Schätzungen von Odds Ratio (OR) gegen die Komparatoren, 95% Konfidenzintervall und p-Wert wurden bestimmt. Wenn logistische Regression nicht möglich war (z.B. null Responder in einem Behandlungsarm), wurden fehlende Werte mittels LOCF (<i>last observation carried forward</i>)-Ansatz kalkuliert und ein Modell der exakten bedingten logistischen Regression angewandt.</p> <p>Die sekundären Endpunkte wurden in einer hierarchischen Rangfolge ausgewertet.</p> <p>Statistische Auswertung der Sicherheitsendpunkte:</p> <p>Es erfolgte eine deskriptive Zusammenfassung der Sicherheitsendpunkte pro Behandlungsarm ohne formale Signifikanztests (gepoolte Atorvastatin-Regimes als initiale Analyse; getrennten Auswertungen nach 20 mg und 40 mg Atorvastatin-Regime werden unterstützend hinzugezogen)</p> <p>Der für die Sicherheitsauswertung relevante Zeitraum reichte von der ersten bis zur letzten Verabreichung der Studienintervention (Alirocumab</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>oder aktive Kontrollen) plus 70 Tage (10 Wochen).</p> <p>Subgruppenanalysen: Um die Homogenität des Behandlungseffekts über verschiedene Subgruppen zu untersuchen, wurde das MMRM-Modell erweitert um die Interaktionsterme: Behandlung*Subgruppenfaktor, Zeitpunkt*Subgruppenfaktor und Behandlung*Zeitpunkt*Subgruppenfaktor, sowie um den Subgruppenfaktorterm. Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurden für folgende Faktoren Subgruppenanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BMI (<30 kg/m², ≥30 kg/m) • Geschlecht (Männer/Frauen) • Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre) • Ausgangswert LDL-C (<100, ≥100 bis <130, ≥130 bis <160, ≥160 mg/dl) (<2,59, ≥2,59 bis <3,37, ≥3,37 bis <4,14, ≥4,14 mmol/l) • Ausgangswert HDL-C (<40 mg/dl, ≥40 mg/dl / <1,04 mmol/l, ≥1,04 mmol/l) • Ausgangswert Nüchterntriglyceride (<150 mg/dl, ≥150 mg/dl / <1,7 mmol/l, ≥1,7 mmol/l) • Ausgangswert Lp (a) (<30, ≥30 bis <50, ≥50 mg/dl / <0,3, ≥0,3 bis <0,5, ≥0,5 g/L) • Atorvastatin mit versus ohne andere LMT zum Zeitpunkt der Randomisierung • Früherer Myokardinfarkt oder Schlaganfall (Ja/Nein) • Diabetes (Ja/Nein) • Moderate Niereninsuffizienz (ja/nein) <p>Innerhalb jeder Subgruppe wurde die adjustierte Mittelwertdifferenz (LS-mean difference) gegen die jeweiligen Komparatoren mit SE und 95% KI berechnet. Der Interaktions-p-Wert für Behandlung*Subgruppenfaktor bei Woche 24 wurde für jeden Faktor angegeben.</p> <p>Sensitivitätsanalysen: Fehlende Daten: Das MMRM-Modell beruht auf der MAR-Annahme (<i>missing at random</i>). Um auf Einflüsse von nicht-zufälligen Mechanismen für fehlende Daten zu testen, wurden Sensitivitätsanalysen nach folgenden Ansätzen durchgeführt: <i>Tipping-point</i>-Ansatz (im SAP präspezifiziert) sowie ein <i>Pattern-Mixture</i>-Modell (von den Zulassungsbehörden gefordert).</p> <p>Randomisierungs-Strata: MMRM-Modell mit den Strata laut eCRF anstelle der im IVRS verzeichneten Strata.</p> <p>Berechnete vs. gemessene LDL-C-Werte: ANCOVA-Modell mit gemessenen LDL-C-Werten (Ausgangswert und ein Wert innerhalb des 24-Wochen-Behandlungszeitraums).</p> <p>Einführung einer gepoolten Analyse Für die primären und sekundären Endpunkte wurden unterstützende Analysen des gepoolten Atorvastatin-Regimes durchgeführt (mITT und ITT).</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Atorvastatin 20 mg Regime: a) Alirocumab: n=57, Ezetimib: n=55; Atorvastatin 40 mg: n=57 b) Alirocumab: n=57, Ezetimib: n=55; Atorvastatin 40 mg: n=57 (Patienten, die mindestens eine Dosis der geplanten Behandlung erhalten haben) c) Alirocumab: n=55, Ezetimib: n=53; Atorvastatin 40 mg: n=53 (ITT-Population)</p> <p>Atorvastatin 40 mg Regime: a) Alirocumab: n=47, Ezetimib: n=47; Atorvastatin 80 mg: n=47; Rosuvastatin 40 mg: n=45 b) Alirocumab: n=47, Ezetimib: n=46; Atorvastatin 80 mg: n=47; Rosuvastatin 40 mg: n=45 (Patienten, die mindestens eine Dosis der geplanten Behandlung erhalten haben) c) Alirocumab: n=46, Ezetimib: n=46; Atorvastatin 80 mg: n=47; Rosuvastatin 40 mg: n=45 (ITT-Population)</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Insgesamt wurden 859 Patienten gescreent. Davon erfüllten 504 Patienten die Einschlusskriterien nicht und 355 Patienten (169 Patienten in Atorvastatin 20 mg Regime; 186 Patienten in Atorvastatin 40 mg Regime) wurden randomisiert.</p> <p>Atorvastatin 20 mg Regime ITT-Population Insgesamt 8 der randomisierten Patienten (Alirocumab N = 2; Ezetimib N = 2; Atorvastatin N = 4) wurden ausgeschlossen, da innerhalb der Analysefenster bis Woche 24 kein LDL-C-Wert vorlag.</p> <p>mITT-Population Insgesamt 13 der randomisierten Patienten (Alirocumab N = 5; Ezetimib N = 3; Atorvastatin N = 5) wurden ausgeschlossen, da innerhalb der Analysefenster bis Woche 24 kein LDL-C-Wert vorlag, der unter Behandlung bestimmt wurde.</p> <p>Studienabbrüche: siehe Flow Chart</p> <p>Atorvastatin 40 mg Regime Ein Patient in der Ezetimib-Gruppe erhielt keine Behandlung (Widerruf der Einverständniserklärung)</p> <p>ITT-Population Insgesamt 2 der randomisierten Patienten (Alirocumab N = 1; Ezetimib N = 1; Atorvastatin N = 0; Rosuvastatin N = 0) wurden ausgeschlossen, da innerhalb der Analysefenster bis Woche 24 kein LDL-C-Wert vorlag.</p> <p>mITT-Population Insgesamt 2 der randomisierten Patienten (Alirocumab N = 1; Ezetimib N = 1; Atorvastatin N = 0; Rosuvastatin N = 0) wurden ausgeschlossen, da innerhalb der Analysefenster bis Woche 24 kein LDL-C-Wert vorlag, der unter Behandlung bestimmt wurde.</p> <p>Studienabbrüche: siehe Flow Chart</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Oktober 2012 – Mai 2014 (Zeitpunkt der Aufnahme des ersten Probanden – Zeitpunkt der letzten Visite des letzten Probanden)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.

a: nach CONSORT 2010.

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

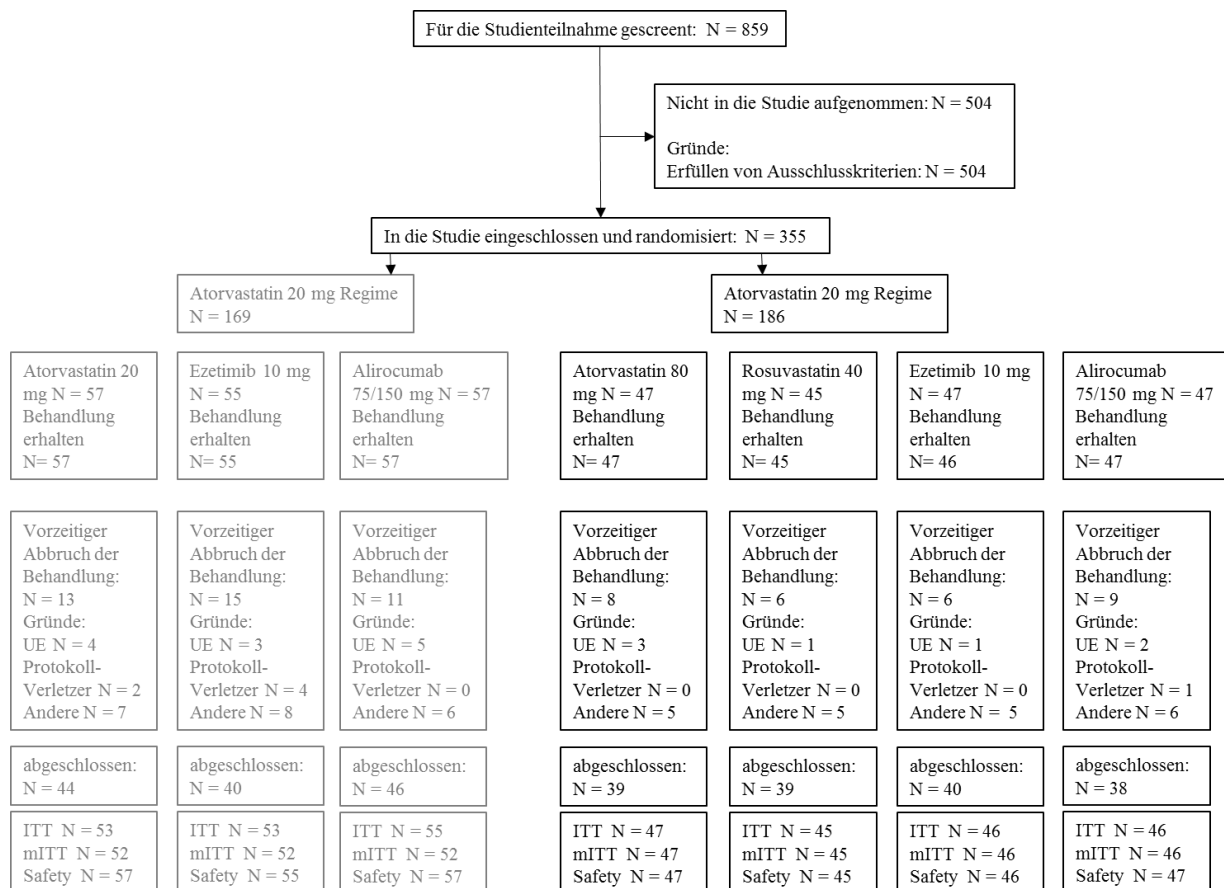


Abbildung 4-34: Patientenfluss der Studie ODYSSEY OPTIONS I

Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ODYSSEY OPTIONS II

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab bei Patienten mit Hypercholesterinämie (HeFH und Nicht-FH) und hohem kardiovaskulären Risiko, deren LDL-C-Werte mit Rosuvastatin (10 oder 20 mg) mit oder ohne weiterer LMT (ohne Ezetimib) nicht ausreichend kontrolliert sind</p> <p>Primäres Ziel: Untersuchung der LDL-C-Senkung nach 24-wöchiger Behandlung mit Alirocumab in Kombination mit Rosuvastatin im Vergleich zu Ezetimib in Kombination mit Rosuvastatin, im Vergleich zur doppelten Dosis Rosuvastatin bei Patienten mit Hypercholesterinämie und hohem kardiovaskulären Risiko.</p> <p>Hypothese: μ_0 und μ_1 sind die Mittelwerte der prozentualen Senkung des berechneten LDL-C nach 24 Wochen für jeden der 5 aktiven Kontrollgruppen und der beiden Alirocumab-Gruppen. Folgende Hypothese sollte getestet werden: $H_0: \mu_0 = \mu_1$ versus $H_1: \mu_0 \neq \mu_1$</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung des Effekts auf den LDL-C-Wert von 75 mg Alirocumab in Kombination mit Rosuvastatin im Vergleich zu Ezetimib in Kombination mit Rosuvastatin, im Vergleich zur doppelten Dosis Rosuvastatin nach 12-wöchiger Behandlung • Untersuchung des Effekts von 75 mg Alirocumab auf andere Lipidwerte (z.B. ApoB, non-HDL-C, Gesamtcholesterin, Lp(a), HDL-C, Triglyzeride und ApoA-1) • Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Alirocumab • Untersuchung des Auftretens von anti-Alirocumab-Antikörpern (ADAs)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Parallelgruppen-Design, multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase III-Studie</p> <p><u>Rosuvastatin 10 mg Regime:</u> Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 (Alirocumab:Rosuvastatin:Ezetimib)</p> <p><u>Rosuvastatin 20 mg Regime:</u> Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 (Alirocumab:Rosuvastatin:Ezetimib)</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Clinical Trial Protocol Amendment No. 1 (14-Feb-2013): Änderungen von Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA_{1c}-Grenzwert wurde von 8,5% auf 9% erhöht • Laborbefunde: wiederholte TSH-Messung wird erlaubt (aufgrund bekannter Variabilität der Messung) • Verhütungsmittel muss während der gesamten Studiendauer und 10 Wochen nach der letzten Einnahme von Prüfpräparaten eingenommen werden (Präzisierung der Verhütungsdauer) • Konkretisierung der erlaubten LMT

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Clinical Trial Protocol Amendment No. 2 (09-Apr-2014): Änderungen bezüglich der statistischen Auswertung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die primäre Analyse der Wirksamkeit wird die ITT-Population untersucht (zusätzlich zur mITT-Population). • Verwendung eines MMRM-Ansatzes für den primären Endpunkt (anstelle ANCOVA) • Verwendung eines MMRM-Ansatzes für stetige, normalverteilte sekundäre Endpunkte (anstelle ANCOVA) sowie der robusten logistischen Regression nach multipler Imputation für fehlende Werte für stetige, nicht-normalverteilte Endpunkte • Verwendung der logistischen Regression nach multipler Imputation für fehlende Werte für binäre sekundäre Endpunkte (anstelle exakter bedingter logistischer Regression) • Sekundäre Endpunkte werden zusätzlich in der mITT-Population berechnet <p>Einführung einer gepoolten Analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die primären und sekundären Endpunkte wurden unterstützende Analysen des gepoolten Rosuvastatin-Regimes durchgeführt (mITT und ITT). • Die initiale Analyse der Sicherheitsendpunkte wird auf Basis des gepoolten Rosuvastatin-Regimes erfolgen. Die getrennten Auswertungen nach 10 mg und 20 mg Rosuvastatin-Regime werden unterstützend hinzugezogen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit LDL-C ≥ 70 mg/dl [1,81 mmol/l], deren LDL-C-Werte mit einer stabilen Dosis Rosuvastatin 10 mg oder 40 mg* mit oder ohne weiteren LMT (ohne Ezetimib) nicht adäquat kontrolliert sind. Die Patienten mit HeFH** oder Nicht-FH müssen zusätzlich eine bekannte kardiovaskuläre Erkrankung[#] oder Risikoäquivalente^{##} oder Diabetes <u>mit</u> Organschädigung^{###} aufweisen. <p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit LDL-C ≥ 100 mg/dl [2,59 mmol/l], deren LDL-C-Werte mit einer stabilen Dosis Rosuvastatin 10 mg oder 20 mg* mit oder ohne weiteren LMT (ohne Ezetimib) nicht adäquat kontrolliert sind. Die Patienten mit HeFH** oder Nicht-FH müssen einen weiteren Risikofaktor^{###} aufweisen. <p>* Stabile Statindosis für mindestens 4 Wochen vor der Screeningvisite ** Die Diagnosestellung der HeFH muss entweder mittels Genotypisierung oder anhand klinischer Kriterien erfolgt sein. Die klinische Diagnose kann entweder basierend auf den Simon-Broome-Kriterien oder den Kriterien des WHO/Dutch Lipid Clinic Network Score gestellt worden sein. [#]<u>Definition der koronaren Herzkrankheit:</u> Akuter oder stummer Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, koronare Revaskularisation, andere diagnostizierte, klinisch relevante koronare Herzkrankheit ^{##}<u>Definition der Risikoäquivalente einer kardiovaskulären Erkrankung:</u> Periphere arterielle Verschlusskrankheit, ischämischer Schlaganfall, atherosklerotische Niereninsuffizienz, Erkrankungen der Arteria carotis Bauchaortenaneurysma</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>^{###}Weitere Risikofaktoren: Moderate Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 mit oder ohne Organschädigung (wie Mikroalbuminurie, Retinopathie, Nephropathie), berechneter 10-Jahres SCORE für das bestehende kardiovaskuläre Risiko $\geq 5\%$ (entsprechend der europäischen Leitlinie der ESC/EAS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschriebene Einverständniserklärung <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LDL-C <70 mg/dl ($<1,81$ mmol/l) zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -2) bei Patienten mit vorangegangener kardiovaskulärer Erkrankung (koronare Herzkrankheit, ischämischer Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit) oder Risikoäquivalente • LDL-C <100 mg/dl ($<2,59$ mmol/l) zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -2) bei Patienten ohne bestehende kardiovaskuläre Erkrankung oder Risikoäquivalente, aber mit anderen Risikofaktoren (siehe oben^{###}) • Homozygote familiäre Hypercholesterinämie • Einnahme eines anderen Statins als Rosuvastatin (10 mg oder 20 mg) • Einnahme von Ezetimib oder Einnahme 4 Wochen vor der Screening-Visite (Woche -2) • Keine stabile LMT-Therapie (ohne Ezetimib) für mindestens vier Wochen und/oder Fenofibrat für mindestens sechs Wochen vor der Screening-Visite (Woche -2) und vom Screening bis zur Randomisierung • Einnahme anderer Fibrate als Fenofibrat innerhalb von sechs Wochen vor der Screening-Visite (Woche -2) • Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln oder OTC-Arzneimitteln, die die Lipidwerte beeinflussen können, in nicht stabiler Dosis für mindestens vier Wochen vor der Screening-Visite (Woche -2) und vom Screening bis zur Randomisierung • Einnahme von Produkten mit rotem Hefereis innerhalb von vier Wochen vor der Screening-Visite (Woche -2) und vom Screening bis zur Randomisierung • Durchführung einer Plasmapherese-Behandlung innerhalb von zwei Monaten vor der Screening-Visite (Woche -2) oder geplante Plasmapherese innerhalb der Studiendauer • Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris mit Krankenhausaufenthalt, perkutane koronare Intervention (PCI), Koronararterien-Bypass (CAGB), unkontrollierte Herzrhythmusstörung, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Carotis-Revaskularisation, endovaskuläre Verfahren oder operative Eingriffe bei peripheren Gefäßerkrankungen innerhalb von drei Monaten vor der Screening-Visite (Woche -2) oder vom Screening bis zur Randomisierung • Geplante PCI, CABG, Carotis-Revaskularisation oder operativer Eingriff bei peripheren Gefäßerkrankungen innerhalb der Studiendauer • Systolischer Blutdruck >160 mmHg oder diastolischer Blutdruck >100 mmHg zum Zeitpunkt des Screenings oder der Randomisierung • Herzversagen des Stadiums III oder IV (nach <i>New York Heart Association</i>) innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Vorausgegangene Hirnblutung • Alter < 18 Jahre zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -2) • Patienten, die nicht vor der Screening-Visite (Woche -2) zu einer Cholesterin-senkenden Diät beraten wurden • Diabetes-Diagnose innerhalb von drei Monaten vor der Randomisierung (Woche 0) oder schlecht eingestellter Diabetes zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -2) (Glykohämoglobin A_{1c} [HbA_{1c}] >9%) • Jegliche klinisch relevante unkontrollierte endokrine Erkrankung, die einen Einfluss auf Serum-Lipide oder Lipoproteine hat • Vorausgegangener bariatrischer Eingriff innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn • Gewichtsschwankungen > 5 kg innerhalb von 2 Monaten vor der Screening-Visite (Woche -2) • Bekannte <i>loss-of-function</i>-Mutation oder –Polymorphismus von PCSK9 • Einnahme systemischer Kortikosteroide (Ausnahme: Ersatztherapie bei Erkrankungen der Hypophyse oder Nebennieren mit einer stabilen Dosierung für mindestens sechs Wochen vor Randomisierung (Woche 0)) • Einnahme einer kontinuierlichen Östrogen- oder Testosteron-Ersatztherapie (Ausnahme: stabile Dosierung für mindestens sechs Wochen vor Screening-Visite (Woche -2) und keine geplante Änderung) • Krebskrankung innerhalb von 5 Jahren vor Studienbeginn (Ausnahmen: adäquat behandeltes Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom oder in situ Zervixkarzinom) • Positiver HIV-Test • Behandlung mit einem anderen experimentellen Arzneimittel als Alirocumab innerhalb eines Monats • Patienten, die in anderen klinischen Studien mit Alirocumab oder anderen anti-PCSK9-Antikörpern behandelt wurden • Bedingungen, die eine sichere Durchführung der Studie oder die Endpunkterhebung gefährden: schwere systemische Erkrankungen, kurze Lebenserwartung etc. • Fehlende Eignung des Patienten nach Einschätzung des Studienpersonals • Laborbefunde in der Screening-Phase (ohne Laboruntersuchungen bei Randomisierung in Woche 0): positive Tests auf Hepatitis B, Hepatitis C oder Schwangerschaft (inklusive Woche 0); LDL-C >250 mg/dl (6,47 mmol/l); Nüchtern-Triglyzeride >400 mg/dl (>4,52 mmol/l); Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) <30 ml / min / 1,73 m² nach MDRD-Gleichung (berechnet durch Zentrallabor); Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) > 3 x obere Grenze des Normalbereichs; Kreatinphosphokinase (CPK) > 3 x obere Grenze des Normalbereichs; TSH < untere Normgrenze oder > obere Normgrenze • Alle Kontraindikationen für die Hintergrundtherapien • Bekannte Hypersensitivität gegen monoklonale Antikörper oder einen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Bestandteil der Arzneimittelzubereitung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangere oder stillende Frauen • Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hoch wirksamen Verhütungsmethoden anwenden, oder bei denen kein Schwangerschaftstest durchgeführt werden kann. (Frauen im gebärfähigen Alter müssen zum Zeitpunkt des Screening und der Randomisierung einen bestätigten negativen Schwangerschaftstest haben. Sie müssen eine wirksame Verhütungsmethode während der gesamten Dauer der Studienbehandlung und 10 Wochen nach der letzten Einnahme von Prüfpräparaten nutzen und wiederholten Schwangerschaftstests bei den Studienvisiten zustimmen. Die angewandten Methoden der Empfängnisverhütung müssen die Kriterien für eine hoch effektive Methode der Empfängnisverhütung gemäß der "Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals (CPMP/ICH/286/95" http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/028695en.pdf.) erfüllen. Bei Frauen nach der Menopause müssen mindestens 12 Monate seit der letzten Menstruation vergangen sein.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde in 79 aktiven Zentren (die je mindestens einen Patienten gescreent haben) in folgenden Ländern durchgeführt: Australien, Kanada, Deutschland, Italien, Mexiko, Spanien, Großbritannien, USA.</p> <p>Das Projektmanagement, Monitoring und Datenmanagement wurde Medpace Inc. in Cincinnati, Ohio (US) übertragen.</p> <p>Medpace Reference Laboratories (MRL) in Cincinnati, Ohio (US) analysierte die Lipidwerte.</p> <p>Eine Lenkungsausschuss (<i>Steering Committee</i>) beriet den Sponsor für alle Phase 3-Studien zur LDL-C-Senkung bezüglich wissenschaftlicher und methodischer Fragen, war verantwortlich für alle wissenschaftlichen Fragestellungen während der Studie und prüfte die Empfehlungen des Daten-Monitoring-Komitees.</p> <p>Das Daten-Monitoring-Komitee war verantwortlich für die Patientensicherheit in den Phase 3-Studien zur LDL-C-Senkung. Die Mitglieder des Daten-Monitoring-Komitees prüften Berichte, die von einem unabhängigen Statistiker entblindet wurden, und sprachen Empfehlungen zur Durchführung der Studie mit Blick auf die Sicherheit der Patienten aus.</p> <p>Ein unabhängiges Komitee für klinische Ereignisse, bestehend aus Experten im Bereich der kardiovaskulären Erkrankungen, war verantwortlich für die Definition und Überprüfung der kardiovaskulären Ereignisse und Todesfälle basierend auf verblindeten Daten.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Patienten erhielten im Screening-Zeitraum eine Einzeldosis Placebo s.c. zu Übungszwecken.</p> <p>In einer offenen 4-wöchigen Phase wurde folgenden Patienten nach Ermessen des Prüfarztes eine Rosuvastatin-Behandlung (10 oder 20 mg) im Rahmen des Screenings verabreicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die nicht 4 Wochen auf einer stabilen Dosis Rosuvastatin (10 oder 20 mg) waren • Patienten, die von einem anderen Statin auf Rosuvastatin wechselten • Patienten, die bisher nicht mit einem Statin behandelt wurden,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>obwohl sie nach Leitlinie bereits hätten behandelt werden müssen</p> <p>Alirocumab und Alirocumab-Placebo wurden in identisch aussehenden Autoinjektoren bzw. Ezetimib und Ezetimib-Placebo wurden als identisch aussehende Kapseln bereitgestellt und identisch verblindet verpackt. Die verschiedenen Dosen von Rosuvastatin (10 mg, 20 mg oder 40 mg) wurden als identisch aussehende Kapseln bereitgestellt. Die Fertigspritzen wurden durch Selbstinjektion oder durch eine andere benannte Person verabreicht.</p> <p><u>Rosuvastatin 10 mg Regime:</u></p> <p>Alirocumab-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sterile Lösung mit einer Konzentration von 75 mg/mL oder 150 mg/mL Alirocumab in Histidin, pH 6,0, Polysorbat 20 und Saccharose. Administration durch s.c. Injektion in den Bauch, Oberschenkel oder Oberarm, rotierende Administration wird empfohlen. <p>Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 75 mg alle zwei Wochen beginnend in Woche 0 bis Woche 12, ○ 75 mg oder 150 mg alle zwei Wochen (basierend auf dem LDL-C-Wert in Woche 8) von Woche 12 bis 24 (2 Wochen vor dem Ende der doppelblinden Behandlungsperiode) <ul style="list-style-type: none"> • Placebo für eine Ezetimib-Kapsel einmal pro Tag • Rosuvastatin-Kapsel 10 mg einmal pro Tag <p>Ezetimib-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ezetimib-Kapsel 10 mg einmal pro Tag • Placebo für Alirocumab: Sterile Lösung aus Histidin, pH 6,0, Polysorbat 20 und Saccharose. Administration durch s.c. Injektion in den Bauch, Oberschenkel oder Oberarm, rotierende Administration wird empfohlen. Alle zwei Wochen beginnend in Woche 0 bis Woche 24 (2 Wochen vor dem Ende der doppelblinden Behandlungsperiode) • Rosuvastatin-Kapsel 10 mg einmal pro Tag <p>Rosuvastatin-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rosuvastatin-Kapsel 20 mg einmal pro Tag • Placebo für Alirocumab: Sterile Lösung aus Histidin, pH 6,0, Polysorbat 20 und Saccharose. Administration durch s.c. Injektion in den Bauch, Oberschenkel oder Oberarm, rotierende Administration wird empfohlen. Alle zwei Wochen beginnend in Woche 0 bis Woche 24 (2 Wochen vor dem Ende der doppelblinden Behandlungsperiode) • Placebo für eine Ezetimib-Kapsel einmal pro Tag <p><u>Rosuvastatin 20 mg Regime:</u></p> <p>Alirocumab-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sterile Lösung mit einer Konzentration von 75 mg/mL oder 150 mg/mL Alirocumab in Histidin, pH 6,0, Polysorbat 20 und Saccharose. Administration durch s.c. Injektion in den Bauch,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Oberschenkel oder Oberarm, rotierende Administration wird empfohlen.</p> <p>Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 75 mg alle zwei Wochen beginnend in Woche 0 bis Woche 12, ○ 75 mg oder 150 mg alle zwei Wochen (basierend auf dem LDL-C-Wert in Woche 8) von Woche 12 bis 24 (2 Wochen vor dem Ende der doppelblinden Behandlungsperiode) <ul style="list-style-type: none"> • Placebo für eine Ezetimib-Kapsel einmal pro Tag • Rosuvastatin-Kapsel 20 mg einmal pro Tag <p>Ezetimib-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ezetimib-Kapsel 10 mg einmal pro Tag • Placebo für Alirocumab: Sterile Lösung aus Histidin, pH 6,0, Polysorbat 20 und Saccharose. Administration durch s.c. Injektion in den Bauch, Oberschenkel oder Oberarm, rotierende Administration wird empfohlen. Alle zwei Wochen beginnend in Woche 0 bis Woche 24 (2 Wochen vor dem Ende der doppelblinden Behandlungsperiode) • Rosuvastatin-Kapsel 20 mg einmal pro Tag <p>Rosuvastatin-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rosuvastatin-Kapsel 40 mg einmal pro Tag • Placebo für Alirocumab: Sterile Lösung aus Histidin, pH 6,0, Polysorbat 20 und Saccharose. Administration durch s.c. Injektion in den Bauch, Oberschenkel oder Oberarm, rotierende Administration wird empfohlen. Alle zwei Wochen beginnend in Woche 0 bis Woche 24 (2 Wochen vor dem Ende der doppelblinden Behandlungsperiode) • Placebo für eine Ezetimib-Kapsel einmal pro Tag <p>Begleitmedikation:</p> <p>Als LMT waren folgende Arzneimittel erlaubt: Cholestyramin, Colestipol, Colesevelam, Nikotinsäure, Fenofibrat, Omega-3-Fettsäuren (≥ 1000 mg täglich)). Die LMT mussten in einer stabilen Dosis mindestens vier Wochen vor der Screening-Visite (Woche -2), im Screening-Zeitraum und während der Behandlungsphase eingenommen werden (Ausnahme: außergewöhnliche Umstände wie z.B. Warnung des Zentrallabors aufgrund der Triglyzeridwerte).</p> <p>Nahrungsergänzungsmittel oder OTC-Präparate, die Lipidwerte beeinflussen können, waren nur erlaubt, wenn sie in einer stabilen Dosis mindestens vier Wochen vor der Screening-Visite (Woche -2), im Screening-Zeitraum und in den 24 Wochen des Behandlungszeitraums eingenommen wurden.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten	<p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population, basierend auf allen LDL-C-Werten ungeachtet der Fortführung der Behandlung <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der mITT-Population, basierend auf allen LDL-C-Werten im Behandlungszeitraum • Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT- und mITT-Population • Prozentuale Änderung des ApoB-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT- und mITT-Population • Prozentuale Änderung des non-HDL-C-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT- und mITT-Population • Prozentuale Änderung des Gesamt-Cholesterin-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Prozentuale Änderung des ApoB-, non-HDL-C- und Gesamt-Cholesterin-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Anteil der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko*, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <70 mg/dl (1,81 mmol/l) oder Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko*, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <100 mg/dl (2,59 mmol/l) nach 24 Wochen erreicht haben (ITT- und mITT-Population) <p>* Die Kategorisierung des kardiovaskulären Risikos wurde in der Studie wie folgt vorgenommen: Patienten mit sehr hohem Risiko sind Patienten mit bestehender koronarer Herzkrankheit oder Risikoäquivalenten. Patienten mit hohem Risiko sind alle anderen Patienten. Koronare Herzkrankheit und Risikoäquivalente sind im SAP definiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <70 mg/dl (1,81 mmol/l) nach 24 Wochen erreicht haben (ITT- und mITT-Population) • Prozentuale Änderung des Lp(a)-, HDL-C-, Nüchterntriglyzerid- und ApoA-1-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Prozentuale Änderung des Lp(a)-, HDL-C-, Nüchterntriglyzerid- und ApoA-1-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Anteil der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <70 mg/dl (1,81 mmol/l) oder Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <100 mg/dl (2,59 mmol/l) nach 12 Wochen erreicht haben (ITT-Population und mITT-Population) • Anteil der Patienten, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <100 mg/dl (2,59 mmol/l) nach 12 und 24 Wochen erreicht haben (ITT-Population) • Anteil der Patienten, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <70 mg/dl (1,81 mmol/l) nach 12 Wochen erreicht haben (ITT-Population) • Absolute Änderung des berechneten LDL-C-Werts (mg/dl und mmol/l) nach 12 und 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Absolute Änderung des ApoB/ApoA-1-Verhältnisses nach 12 und 24

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, die einen ApoB-Zielwert <80 mg/dl (0,8 g/L) nach 12 und 24 Wochen erreicht haben (ITT-Population) • Anteil der Patienten, die einen non-HDL-C-Zielwert <100 mg/dl (2,59 mmol/l) nach 12 und 24 Wochen erreicht haben (ITT-Population) • Anteil der Patienten, die einen non-HDL-C-Zielwert <130 mg/dl (3,37 mmol/l) nach 12 und 24 Wochen erreicht haben (ITT-Population) • Anteil der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <70 mg/dl (1,81 mmol/l) und/oder 50%ige Senkung des LDL-C-Werts (wenn der berechnete LDL-C-Wert >70 mg/dl (1,81 mmol/l) liegt) nach 12 und 24 Wochen erreicht haben (ITT-Population) • Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$iger Senkung des berechneten LDL-C-Werts nach 12 und 24 Wochen (ITT-Population) • Absolute Änderung des Gesamt-Cholesterin/HDL-C-Verhältnisses nach 12 und 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population • Prozentuale Änderung des Gesamt-Cholesterin-Werts nach 12 und 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der mITT-Population • Prozentuale Änderung des ApoB-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der mITT-Population • Prozentuale Änderung des non-HDL-C-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der mITT-Population • Prozentuale Änderung des Lp(a)-Werts nach 12 und 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der mITT-Population • Anteil der Patienten, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <100 mg/dl (2,59 mmol/l) nach 24 Wochen erreicht haben (mITT-Population) <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: allergische Reaktionen, darunter lokale Reaktionen an der Injektionsstelle; ALT ≥ 3-facher oberer Normwert oder ALT ≥ 2-facher Ausgangswert (wenn Ausgangswert \geq oberer Normwert); hämolytische Anämie; neurologische Ereignisse; ophthalmologische Ereignisse; Überdosis der Prüfearznei; Schwangerschaft • Kardiovaskuläre Ereignisse: Myokardinfarkt; zerebrovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Hirnblutung, Ischämie oder Blutung im Rückenmark oder der Retina); instabile Angina pectoris mit Krankenhausaufenthalt oder Notfallbehandlung, Herzinsuffizienz mit Krankenhausaufenthalt oder Notfallbehandlung, koronare Revaskularisation, Tod infolge eines kardiovaskulären Ereignisses) • Todesfälle • Laborwerte: Urinanalyse, Blutanalyse, hämatologische Analyse, Standard-Blutwerte (Glucose, Natrium, Kalium, Chlorid, Bikarbonat, Calcium, Phosphor, Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, Gesamt-Protein, LDH, Albumin, γ-Glutamyltransferase, Hepatitis-C-Antikörper,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Leberwerte [ALT, AST, alkalische Phosphatase, Gesamt-Bilirubin], Kreatinphosphokinase)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vitalparameter (Blutdruck, Puls) • Elektrokardiogramm • Anti-Alirocumab-Antikörper (ADA) nach 12, 24, 52, 78 und 86 Wochen; neutralisierende anti-Alirocumab-Antikörper bei positivem ADA-Befund • Prozentuale Änderung des hs-CRP-Werts nach 24, 52 und 78 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert • Absolute Änderung des HbA_{1c}-Werts nach 24, 52 und 78 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert • Anteil der Patienten mit berechnetem LDL-C < 25 mg/dl (0,65 mmol/l) oder < 15 mg/dl (0,39 mmol/l) bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Clinical Trial Protocol Amendment No. 1 (14-Feb-2013): Neurokognitive Ereignisse wurden bei neurologischen Ereignissen (unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) ergänzt</p> <p>Clinical Trial Protocol Amendment No. 2 (09-Apr-2014): Ergänzung: direkte Messung des LDL-C in Woche 0 und 24 zusätzlich zur Berechnung des LDL-C (ermöglicht Bewertung der Konsistenz der berechneten LDL-C-Werte im Vergleich zu den direkt gemessenen LDL-C-Werten)</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	4 paarweise Vergleiche von Alirocumab mit unterschiedlichen Kontrollen wurden für die primäre Analyse durchgeführt. Unter Verwendung der Bonferroni Adjustierung für multiple Vergleiche wurde eine Fallzahl von 282 Patienten (gerundet auf 300, 50 Patienten je Therapiearm (insgesamt 6)) geplant. Diese Fallzahl hätte eine 90%ige Power, um einen Unterschied in der mittleren prozentualen LDL-C-Senkung von mindestens 20% nachzuweisen (unter der Annahme einer Standardabweichung von 25%). Um das Signifikanzniveau der gesamten Studie auf 0,05 zu halten, wurde das zweiseitige Signifikanzniveau der einzelnen 4 paarweisen Vergleiche auf je 0,0125 angepasst.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Interimsanalyse geplant oder durchgeführt. Der Sponsor konnte die Studie vorzeitig beenden. Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch wären u.a. Bedenken bezüglich der Effizienz, der Sicherheit oder der Zweckmäßigkeit gewesen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral durch das interaktive Sprachdialogsystem (IVRS, <i>Interactive Voice Response System</i>) bzw. das interaktive Webdialogsystem (IWRS, <i>Interactive Web Response System</i>).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung mittels permutierter Blöcke, Für jedes Rosuvastatin-Regime (10 mg oder 20 mg) erfolgte die Stratifizierung nach: vorausgegangenem Myokardinfarkt oder ischämischen Schlaganfall (ja/nein)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Zuteilung per Telefon/Internet (IVRS, IWRS).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrale Erstellung der Randomisierungsliste und Zuteilung der Patienten: Almac Clinical Technologies, 25 Fretz Rd, Souderton, Pennsylvania 18964, USA
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alirocumab und Alirocumab-Placebo wurden in identisch aussehenden Autoinjektoren bzw. Ezetimib und Ezetimib-Placebo wurden als identisch aussehende Kapsel bereitgestellt und identisch verblindet verpackt. Die verschiedenen Dosen von Rosuvastatin (10 mg, 20 mg oder 40 mg) wurden als identisch aussehende Kapseln bereitgestellt. Die Packungen waren mit einer computergenerierten Nummer versehen, die dem Prüfarzt zum Zeitpunkt der Randomisierung bekannt gegeben wurde.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Population zur Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte: <ul style="list-style-type: none"> ITT (<i>intention-to-treat</i>)-Population: alle randomisierten Patienten, für die der LDL-C-Ausgangswert und mindestens ein LDL-C-Wert innerhalb der definierten Analysefenster bis Woche 24 bestimmt wurde, unabhängig davon, ob die Patienten eine Behandlung erhalten haben. Patienten wurden ausgewertet wie randomisiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • mITT (<i>modified intention-to-treat</i>)-Population: alle randomisierten Patienten, für die der LDL-C-Ausgangswert und mindestens ein LDL-C-Wert innerhalb der definierten Analysefenster bis Woche 24 bestimmt wurde und die zum Zeitpunkt der Messung mit der Studienintervention (Alirocumab oder Ezetimib oder Rosuvastatin) behandelt wurden. Bei Abbruch der Intervention galt der Behandlungszeitraum bis 21 Tage nach der letzten Injektion bzw. 3 Tage nach der letzten Kapsel-Einnahme. Patienten wurden ausgewertet wie randomisiert. <p>Population zur Auswertung der Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention (Alirocumab oder Komparatoren) erhalten haben. Patienten wurden ausgewertet wie behandelt. <p>Population zur Bestimmung von anti-Alirocumab Antikörpern</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention (Alirocumab oder Komparatoren) erhalten haben und für die der Ausgangswert und mindestens eine Antikörperbestimmung nach der ersten doppelblinden Injektion verfügbar waren <p>Statistische Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte: Primäre und sekundäre Endpunkte wurden in der ITT und mITT-Population ausgewertet.</p> <p>Primärer Endpunkt: Die prozentuale Änderung des berechneten LDL-C im Vergleich zum Ausgangswert wurde mittels MMRM (<i>mixed effect model with repeated measures</i>)-Methode in SAS[®] analysiert. Das Modell enthielt als feste Effekte Behandlung, Randomisierungsstrata gemäß IVRS (MI/Schlaganfall: ja vs. Nein), Zeitpunkt (Woche 4, 8, 12, 16, 24), die Interaktionsterme Behandlung*Zeitpunkt und Strata*Zeitpunkt, sowie die stetigen festen Kovariaten LDL-C Ausgangswert und Ausgangswert*Zeitpunkt. Das Modell lieferte nach Ausgangswert adjustierte geschätzte <i>least square</i>-Mittelwerte (LSM) bei Woche 24 für beide Behandlungsgruppen mit den jeweiligen Standardfehlern (SE) und 95 % KI. Die Alirocumab-Gruppen (in Kombination mit 10 mg oder 20 mg Rosuvastatin) wurden mit den entsprechenden Kontrollgruppen verglichen, so dass insgesamt 4 Vergleiche durchgeführt wurden. In jedem der Rosuvastatin-Regime (10 mg und 20 mg) wurde mit geeigneten <i>Contrast Statements</i> der Unterschied in den Schätzwerten 2-seitig auf dem Niveau 1,25% getestet, um ein Signifikanzniveau von 5% für die gesamte Studie beizubehalten. Innerhalb der Gruppen wurden die LSM und SE nach dem Anteil der Patienten in den Strata-Variablen in der Studienpopulation gewichtet.</p> <p>Hypothese: μ_0 und μ_1 sind die Mittelwerte der prozentualen Senkung des berechneten LDL-C nach 24 Wochen für jeden der 5 aktiven Kontrollgruppen und der beiden Alirocumab-Gruppen. Folgende Hypothese sollte getestet werden: $H_0: \mu_0 = \mu_1$ versus $H_1: \mu_0 \neq \mu_1$</p> <p>Sekundäre Endpunkte: Stetige, normalverteilte Endpunkte wurden mittels MMRM-Modell analog zum primären Endpunkt ausgewertet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Stetige, nicht-normalverteilte Endpunkte (Lipide: TG und LP(a)) wurden mittels eines multiplen Imputationsansatzes zum Umgang mit fehlenden Daten ausgewertet. Die prozentuale Veränderung vom Ausgangswert zu einem bestimmten Zeitpunkt wurde von beobachteten und imputierten Lipid-Werten zu diesem Zeitpunkt bestimmt. Nach multipler Imputation wurde ein robustes Regressionsmodell mit M-Schätzung für den zu interessierenden Endpunkt und mit Behandlungsgruppe, Randomisierungsstrata und entsprechendem Ausgangswert als Effekte im Modell verwendet, um Behandlungseffekte zu vergleichen. Die kombinierten Mittelwertschätzungen für beide Behandlungsgruppen sowie die Differenzen dieser Schätzungen und die entsprechenden Standardfehler (SEs), 95% Konfidenzintervalle und p-Werte wurden bestimmt.</p> <p>Binäre Endpunkte wurden ebenfalls mittels eines multiplen Imputationsansatzes für fehlende Daten ausgewertet. Binäre Endpunkte zu bestimmten Zeitpunkten wurden basierend auf beobachteten und imputierten Lipidwerten zu diesen Zeitpunkten bestimmt. Multiple Imputation mit anschließender stratifizierter logistischer Regression mit Behandlungsgruppe als Haupteffekt und Ausgangswert als Kovariate, stratifiziert gemäß Randomisierungsstrata, wurde verwendet, um die Behandlungsgruppen zu vergleichen. Kombinierte Schätzungen von Odds Ratio (OR) gegen die Komparatoren, 95% Konfidenzintervall und p-Wert wurden bestimmt. Wenn logistische Regression nicht möglich war (z.B. null Responder in einem Behandlungsarm), wurden fehlende Werte mittels LOCF (<i>last observation carried forward</i>)-Ansatz kalkuliert und ein Modell der exakten bedingten logistischen Regression angewandt.</p> <p>Die sekundären Endpunkte wurden in einer hierarchischen Rangfolge ausgewertet.</p> <p>Statistische Auswertung der Sicherheitsendpunkte:</p> <p>Es erfolgte eine deskriptive Zusammenfassung der Sicherheitsendpunkte pro Behandlungsarm ohne formale Signifikanztests (gepoolte Rosuvastatin-Regimes als initiale Analyse; getrennten Auswertungen nach 10 mg und 20 mg Rosuvastatin-Regime werden unterstützend hinzugezogen)</p> <p>Der für die Sicherheitsauswertung relevante Zeitraum reichte von der ersten bis zur letzten Verabreichung der Studienintervention (Alirocumab oder aktive Kontrollen) plus 70 Tage (10 Wochen).</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen:</p> <p>Um die Homogenität des Behandlungseffekts über verschiedene Subgruppen zu untersuchen, wurde das MMRM-Modell erweitert um die Interaktionsterme: Behandlung*Subgruppenfaktor, Zeitpunkt*Subgruppenfaktor und Behandlung*Zeitpunkt*Subgruppenfaktor, sowie um den Subgruppenfaktorterm. Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurden für folgende Faktoren Subgruppenanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BMI (<30 kg/m², ≥30 kg/m) • Geschlecht (Männer/Frauen) • Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre) • Ausgangswert LDL-C (<100, ≥100 bis <130, ≥130 bis <160, ≥160 mg/dl) (<2,59, ≥2,59 bis <3,37, ≥3,37 bis <4,14, ≥4,14 mmol/l) • Ausgangswert HDL-C (<40 mg/dl, ≥40 mg/dl / <1,04 mmol/l, ≥1,04 mmol/l)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Ausgangswert Nüchtertriglyzeride (<150 mg/dl, ≥150 mg/dl / <1,7 mmol/l, ≥1,7 mmol/l) • Ausgangswert Lp (a) (<30, ≥30 bis <50, ≥50 mg/dl / <0,3, ≥0,3 bis <0,5, ≥0,5 g/L) • Rosuvastatin mit versus ohne andere LMT zum Zeitpunkt der Randomisierung • Früherer Myokardinfarkt oder Schlaganfall (Ja/Nein) • Diabetes (Ja/Nein) • Moderate Niereninsuffizienz (ja/nein) <p>Innerhalb jeder Subgruppe wurde die adjustierte Mittelwertsdifferenz (<i>LS-mean difference</i>) gegen die jew. Komparatoren mit SE und 95% KI berechnet. Der Interaktions-p-Wert für Behandlung*Subgruppenfaktor bei Woche 24 wurde für jeden Faktor angegeben.</p> <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <p>Fehlende Daten: Das MMRM-Modell beruht auf der MAR-Annahme (<i>missing at random</i>). Um auf Einflüsse von nicht-zufälligen Mechanismen für fehlende Daten zu testen, wurden Sensitivitätsanalysen nach folgenden Ansätzen durchgeführt: <i>Tipping-point</i>-Ansatz (im SAP präspezifiziert) sowie ein <i>Pattern-Mixture</i>-Modell (von den Zulassungsbehörden gefordert).</p> <p>Randomisierungs-Strata: MMRM-Modell mit den Strata laut eCRF anstelle der im IVRS verzeichneten Strata.</p> <p>Berechnete vs. gemessene LDL-C-Werte: ANCOVA-Modell mit gemessenen LDL-C-Werten (Ausgangswert und ein Wert innerhalb des 24-Wochen-Behandlungszeitraums).</p> <p>Einführung einer gepoolten Analyse</p> <p>Für die primären und sekundären Endpunkte wurden unterstützende Analysen des gepoolten Rosuvastatin-Regimes durchgeführt (mITT und ITT).</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Rosuvastatin 10 mg Regime:</p> <p>a) Alirocumab: n=49, Ezetimib: n=48; Rosuvastatin 20 mg: n=48 b) Alirocumab: n=49, Ezetimib: n=48; Rosuvastatin 20 mg: n=48 (Patienten, die mindestens eine Dosis der geplanten Behandlung erhalten haben) c) Alirocumab: n=48, Ezetimib: n=47; Rosuvastatin 20 mg: n=48 (ITT-Population)</p> <p>Rosuvastatin 20 mg Regime:</p> <p>a) Alirocumab: n=54, Ezetimib: n=53; Rosuvastatin 40 mg: n=53 b) Alirocumab: n=54, Ezetimib: n=53; Rosuvastatin 40 mg: n=53 (Patienten, die mindestens eine Dosis der geplanten Behandlung erhalten haben) c) Alirocumab: n=53, Ezetimib: n=50; Rosuvastatin 40 mg: n=52 (ITT-Population)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Insgesamt wurden 672 Patienten gescreent. Davon erfüllten 367 Patienten die Einschlusskriterien nicht und 305 Patienten (145 Patienten in Rosuvastatin 10 mg Regime; 160 Patienten in Rosuvastatin 20 mg Regime) wurden randomisiert.</p> <p>Rosuvastatin 10 mg Regime</p> <p>ITT-Population</p> <p>Insgesamt 2 der randomisierten Patienten (Alirocumab N = 1; Ezetimib N = 1; Rosuvastatin N = 0) wurden ausgeschlossen, da innerhalb der Analysefenster bis Woche 24 kein LDL-C-Wert vorlag.</p> <p>mITT-Population</p> <p>Insgesamt 3 der randomisierten Patienten (Alirocumab N = 1; Ezetimib N = 2; Rosuvastatin N = 0) wurden ausgeschlossen, da innerhalb der Analysefenster bis Woche 24 kein LDL-C-Wert vorlag, der unter Behandlung bestimmt wurde.</p> <p>Studienabbrüche: siehe Flow Chart</p> <p>Rosuvastatin 20 mg Regime</p> <p>ITT-Population</p> <p>Insgesamt 5 der randomisierten Patienten (Alirocumab N = 1; Ezetimib N = 3; Rosuvastatin N = 1) wurden ausgeschlossen, da innerhalb der Analysefenster bis Woche 24 kein LDL-C-Wert vorlag.</p> <p>mITT-Population</p> <p>Insgesamt 9 der randomisierten Patienten (Alirocumab N = 3; Ezetimib N = 3; Rosuvastatin N = 3) wurden ausgeschlossen, da innerhalb der Analysefenster bis Woche 24 kein LDL-C-Wert vorlag, der unter Behandlung bestimmt wurde.</p> <p>Studienabbrüche: siehe Flow Chart</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Oktober 2012 – Mai 2014 (Zeitpunkt der Aufnahme des ersten Probanden – Zeitpunkt der letzten Visite des letzten Probanden)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
a: nach CONSORT 2010.		

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

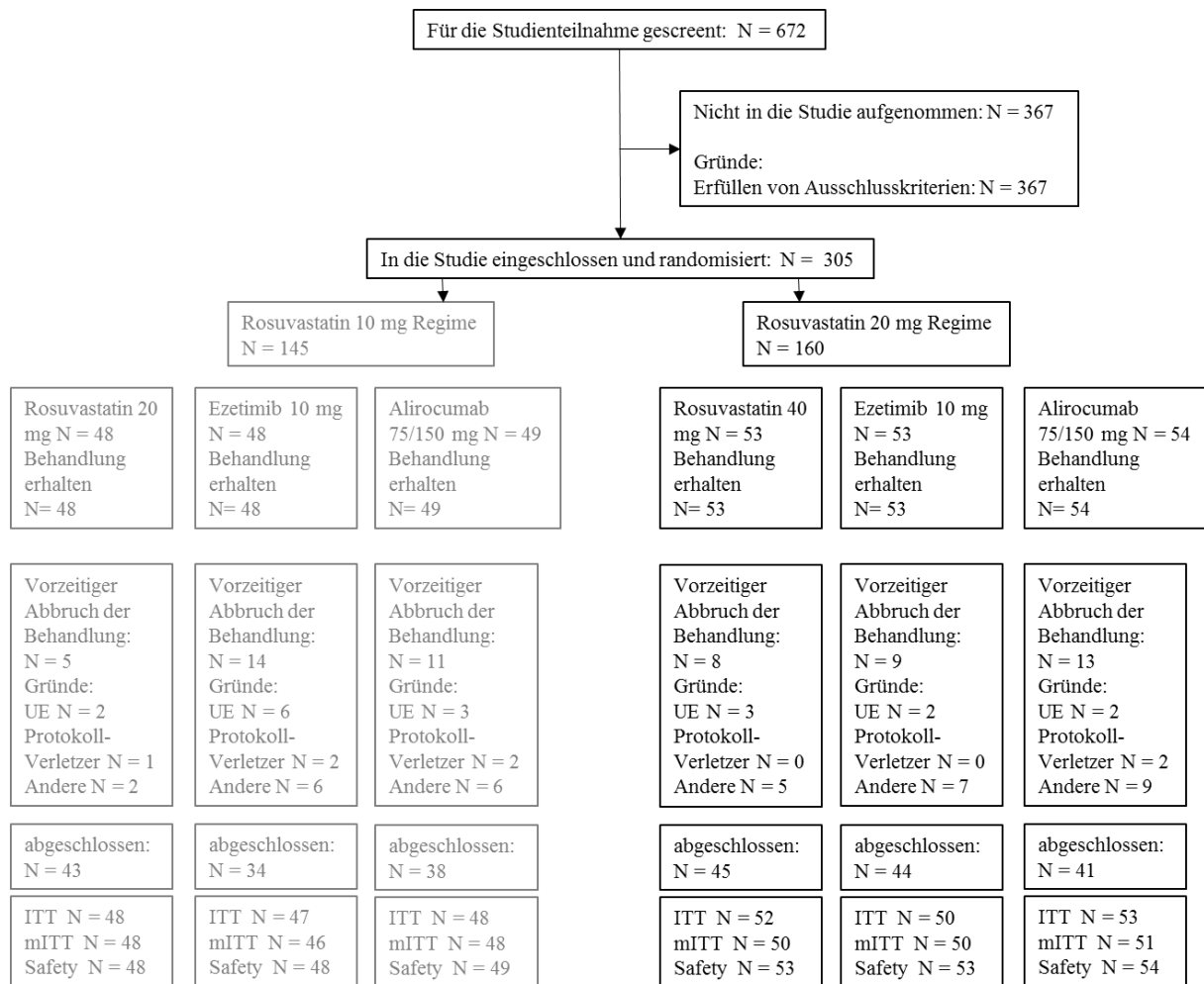


Abbildung 4-35: Patientenfluss der Studie ODYSSEY OPTIONS II

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-97 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ODYSSEY FH I

Studie: ODYSSEY FH I**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Ginsberg H (2015): Clinical study report (Second-step Final Analysis) - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid-Modifying Therapy (ODYSSEY FH I)	Studienbericht FH I (A)
Lancman-Eladan G (2014): Amended clinical trial protocol 7 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid-Modifying Therapy (ODYSSEY FH I)	Studienprotokoll FH I (B)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 der Behandlung mit Alirocumab oder Placebo zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte mittels permutierter Blöcke, stratifiziert nach: vorausgegangenem Myokardinfarkt oder ischämischem Schlaganfall (ja/nein), Statindosierung (Hochdosistherapie mit 40 oder 80 mg Atorvastatin oder 20 oder 40 mg Rosuvastatin versus Simvastatin in jeglicher Dosierung, < 40 mg Atorvastatin oder < 20 mg Rosuvastatin) und geographischer Region.

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

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

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

Abschließend wird das Verzerrungspotential der Studie ODYSSEY FH I auf niedrig eingestuft.

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

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

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

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: _ Gesundheitsbezogene Lebensqualität _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Zur Auswertung des Endpunkts Lebensqualität wurde die QoL-Population herangezogen. Diese umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention erhalten haben und bei denen die Lebensqualität zu Beginn der Studie und danach mindestens einmal innerhalb von 52 Wochen in einer der fünf Dimensionen des EQ-5D erhoben wurde. Da der Anteil der QoL-Population an der randomisierten Population > 95 % betrug, ergibt sich daraus keine relevante Verzerrung im Vergleich zur ITT-Population.

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

Begründung für die Einstufung:

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

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

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Tabelle 4-98 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ODYSSEY FH II

Studie: ODYSSEY FH II**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Gipe D (2014): Clinical Study Report (First-step Analysis) - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled with Their Lipid-Modifying Therapy (R727-CL-11 12; ODYSSEY FH II)	Studienbericht FH II (A)
Gipe D (2014): Amended clinical trial protocol - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of REGN727/SAR236553 in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled with Their Lipid-Modifying Therapy (ODYSSEY FH II)	Studienprotokoll FH II (B)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 der Behandlung mit Alirocumab oder Placebo zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte mittels permutierter Blöcke, stratifiziert nach: vorausgegangenem Myokardinfarkt oder ischämischem Schlaganfall (ja/nein) sowie Statindosierung (Hochdosistherapie mit 40 oder 80 mg Atorvastatin oder 20 oder 40 mg Rosuvastatin versus Simvastatin in jeglicher Dosierung, < 40 mg Atorvastatin oder < 20 mg Rosuvastatin). Die Randomisierung erfolgte zentral durch das interaktive Sprachdialogsystem (IVRS, *Interactive Voice Response System*) bzw. das interaktive Webdialogsystem (IWRS, *Interactive Web Response System*). (A)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

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

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

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

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

Abschließend wird das Verzerrungspotential der Studie ODYSSEY FH II auf niedrig eingestuft.

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

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

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

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: _ Gesundheitsbezogene Lebensqualität _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Zur Auswertung des Endpunkts Lebensqualität wurde die QoL-Population herangezogen. Diese umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention erhalten haben und bei denen die Lebensqualität zu Beginn der Studie und danach mindestens einmal innerhalb von 52 Wochen in einer der fünf Dimensionen des EQ-5D erhoben wurde. Da der Anteil der QoL-Population an der randomisierten Population > 95 % betrug, ergibt sich daraus keine relevante Verzerrung im Vergleich zur ITT-Population.

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

Begründung für die Einstufung:

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

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

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Tabelle 4-99 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ODYSSEY HIGH FH

Studie: ODYSSEY HIGH FH

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Stroes ESG (2015): Clinical study report (Second-Step Final Analysis) - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C higher or equal to 160 mg/dl with Their Lipid-Modifying Therapy (ODYSSEY HIGH FH)	Studienbericht HIGH FH (A)
Lancman-Eladan G (2014): Amended Clinical Trial Protocol 3 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C higher or equal to 160mg/dl with Their Lipid-Modifying Therapy	Studienprotokoll HIGH FH (B)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

Angaben zum Kriterium:

Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 der Behandlung mit Alirocumab oder Placebo zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte mittels permutierter Blöcke, stratifiziert nach: vorausgegangenem Myokardinfarkt oder ischämischem Schlaganfall (ja/nein) sowie Statindosierung (Hochdosistherapie mit 40 oder 80 mg Atorvastatin oder 20 oder 40 mg Rosuvastatin versus Simvastatin in jeglicher Dosierung, < 40 mg Atorvastatin oder < 20 mg Rosuvastatin). Die Randomisierung erfolgte zentral durch das interaktive Sprachdialogsystem (IVRS, *Interactive Voice Response System*) bzw. das interaktive Webdialogsystem (IWRS, *Interactive Web Response System*). (A)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

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

2.

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

ja unklar nein

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

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

ja unklar nein

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

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

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

Abschließend wird das Verzerrungspotential der Studie ODYSSEY HIGH FH auf niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _ Änderung des LDL-C-Werts _____

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

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

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

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: _ Gesundheitsbezogene Lebensqualität _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Zur Auswertung des Endpunkts Lebensqualität wurde die QoL-Population herangezogen. Diese umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention erhalten haben und bei denen die Lebensqualität zu Beginn der Studie und danach mindestens einmal innerhalb von 52 Wochen in einer der fünf Dimensionen des EQ-5D erhoben wurde. Da der Anteil der QoL-Population an der randomisierten Population > 95 % betrug, ergibt sich daraus keine relevante Verzerrung im Vergleich zur ITT-Population.

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

Begründung für die Einstufung:

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

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

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Tabelle 4-100 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ODYSSEY COMBO I

Studie: ODYSSEY COMBO I

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Kereiakes DJ (2014): Clinical study report - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid-Modifying Therapy (ODYSSEY COMBO I)	Studienbericht COMBO I (A)
Saubadu S (2014): Amended clinical trial protocol 2 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid-Modifying Therapy (ODYSSEY COMBO I)	Studienprotokoll COMBO I (B)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 der Behandlung mit Alirocumab oder Placebo zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte mittels permutierter Blöcke, stratifiziert nach: vorausgegangenem Myokardinfarkt oder ischämischem Schlaganfall (ja/nein) sowie Statindosierung (Hochdosistherapie mit 40 oder 80 mg Atorvastatin oder 20 oder 40 mg Rosuvastatin versus Simvastatin in jeglicher Dosierung, < 40 mg Atorvastatin oder < 20 mg Rosuvastatin). Die Randomisierung erfolgte zentral durch das interaktive Sprachdialogsystem (IVRS, *Interactive Voice Response System*) bzw. das interaktive Webdialogsystem (IWRS, *Interactive Web Response System*). (A)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

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

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

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

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

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Abschließend wird das Verzerrungspotential der Studie ODYSSEY COMBO I auf niedrig eingestuft.

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

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

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

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

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

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

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

Zur Auswertung des Endpunkts Lebensqualität wurde die QoL-Population herangezogen. Diese umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention erhalten haben und bei denen die Lebensqualität zu Beginn der Studie und danach mindestens einmal innerhalb von 52 Wochen in einer der fünf Dimensionen des EQ-5D erhoben wurde. Da der Anteil der QoL-Population an der randomisierten Population > 95 % betrug, ergibt sich daraus keine relevante Verzerrung im Vergleich zur ITT-Population.

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

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: _ Unerwünschte Ereignisse _____**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Tabelle 4-101 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ODYSSEY COMBO II

Studie: ODYSSEY COMBO II

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Cariou B (2014): Clinical study report - A Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 Versus Ezetimibe in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Statin Therapy (ODYSSEY COMBO II)	Studienbericht COMBO II (A)
Saubadu S (2014): Amended clinical trial protocol 6 - A Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 Versus Ezetimibe in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Statin Therapy (ODYSSEY COMBO II)	Studienprotokoll COMBO II (B)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

Angaben zum Kriterium:

Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 der Behandlung mit Alirocumab oder Ezetimib zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte mittels permutierter Blöcke, stratifiziert nach: vorausgegangenem Myokardinfarkt oder ischämischem Schlaganfall (ja/nein) sowie Statindosierung (Hochdosistherapie mit 40 oder 80 mg Atorvastatin oder 20 oder 40 mg Rosuvastatin versus Simvastatin in jeglicher Dosierung, < 40 mg Atorvastatin oder < 20 mg Rosuvastatin) und geographischer Region. Die Randomisierung erfolgte zentral durch das interaktive Sprachdialogsystem (IVRS, *Interactive Voice Response System*) bzw. das interaktive Webdialogsystem (IWRS, *Interactive Web Response System*). (A)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

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

Die Patienten waren verblindet. Alirocumab und Alirocumab-Placebo wurden in identisch aussehenden Autoinjektoren bzw. Ezetimib und Ezetimib-Placebo wurden als identisch aussehende Kapsel bereitgestellt und identisch verblindet verpackt. Die Zuteilung der Kits erfolgte mittels IVRS/IWRS. Die Patienten und das Studienpersonal hatten bis zum Ende der Studie keinen Zugang zur Randomisierungsliste (Ausnahme: Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, dass das Aufheben der Verblindung notwendig macht). (A)

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

Die Patienten waren verblindet. Alirocumab und Alirocumab-Placebo wurden in identisch aussehenden Autoinjektoren bzw. Ezetimib und Ezetimib-Placebo wurden als identisch aussehende Kapsel bereitgestellt und identisch verblindet verpackt. Die Zuteilung der Kits erfolgte mittels IVRS/IWRS. Die Patienten und das Studienpersonal hatten bis zum Ende der Studie keinen Zugang zur Randomisierungsliste (Ausnahme: Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, dass das Aufheben der Verblindung notwendig macht). (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Abschließend wird das Verzerrungspotential der Studie ODYSSEY COMBO II auf niedrig eingestuft.

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

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

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

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

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

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

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

Zur Auswertung des Endpunkts Lebensqualität wurde die QoL-Population herangezogen. Diese umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention erhalten haben und bei denen die Lebensqualität zu Beginn der Studie und danach mindestens einmal innerhalb von 52 Wochen in einer der fünf Dimensionen des EQ-5D erhoben wurde. Da der Anteil der QoL-Population an der randomisierten Population > 95 % betrug, ergibt sich daraus keine relevante Verzerrung im Vergleich zur ITT-Population.

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

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: _ Unerwünschte Ereignisse _____**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Tabelle 4-102 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ODYSSEY LONG TERM

Studie: ODYSSEY LONG TERM**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Raal FJ (2015): Clinical study report (Second-Step Final Analysis) - Long-term safety and tolerability of REGN727/SAR236553 in high cardiovascular risk patients with hypercholesterolemia not adequately controlled with their lipid modifying therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (ODYSSEY LONG TERM)	Studienbericht LONG TERM (A)
Aurand L (2014): Amended clinical trial protocol 6 - Long-term safety and tolerability of REGN727/SAR236553 in high cardiovascular risk patients with hypercholesterolemia not adequately controlled with their lipid modifying therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (ODYSSEY LONG TERM)	Studienprotokoll LONG TERM (B)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 der Behandlung mit Alirocumab oder Placebo zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach: HeFH (ja/nein), vorausgegangenem Myokardinfarkt oder ischämischem Schlaganfall (ja/nein), Statindosierung (Hochdosistherapie mit 40 oder 80 mg Atorvastatin oder 20 oder 40 mg Rosuvastatin versus Simvastatin in jeglicher Dosierung, < 40 mg Atorvastatin oder < 20 mg Rosuvastatin) und geographischer Region. Die Randomisierung erfolgte zentral durch das interaktive Sprachdialogsystem (IVRS, *Interactive Voice Response System*) bzw. das interaktive Webdialogsystem (IWRs, *Interactive Web Response System*). (A)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

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

2.

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

ja unklar nein

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

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

ja unklar nein

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

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Der Endpunkt Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse wurde post hoc als Endpunkt operationalisiert und ausgewertet. Es handelt sich um einen zusammengesetzten Endpunkt aus vier unerwünschten Ereignissen. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann für diesen Endpunkt nicht ausgeschlossen werden. Alle übrigen Endpunkte wurden im Studienprotokoll a priori definiert und eine ergebnisunabhängige Berichterstattung liegt vor.

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ODYSSEY LONG TERM handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Sowohl die Erzeugung der Randomisierungssequenz als auch die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde mittels *Interactive Web Response System (IWRS)* bzw. *Interactive Voice Response System (IVRS)* realisiert. Die Studie ODYSSEY LONG TERM ist eine doppelblinde Studie, d. h. Patient und behandelnde Person waren verblindet. Erhebung und Auswertung der Endpunkte erfolgte zentral und verblindet. Es handelte sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung, mit Ausnahme des Endpunkts Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse (vgl. hierzu Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene). Änderungen des Studienprotokolls, die nach Studienbeginn vorgenommen wurden, dienten hauptsächlich der Erläuterung oder der Vereinheitlichung von Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Auswertungen innerhalb der ODYSSEY-Studien und beinhalten keine relevanten Einflussgrößen für das Verzerrungspotential. Nach Studienbeginn wurde das Protokoll auch hinsichtlich des Studiendesigns geändert (Wegfall der offenen Behandlungsphase im Anschluss an die doppelblinde Behandlungsphase), dies führte aber ebenfalls nicht zu einer Verzerrung der Studienergebnisse. (A, B)
Abschließend wird das Verzerrungspotential der Studie ODYSSEY LONG TERM auf niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es handelt sich um eine Post-hoc-Auswertung eines kombinierten Endpunkts aus vier Parametern (Ereignissen). Da der Endpunkt nicht im Studienprotokoll präspezifiziert wurde, ist das Vorliegen einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung für diesen Endpunkt wahrscheinlich.

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Analyse des Endpunkts kann aufgrund der vermuteten ergebnisgesteuerten Berichterstattung eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotential wird deshalb als hoch eingeschätzt.

Endpunkt: _ Änderung des LDL-C-Werts _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

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

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

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

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

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

Zur Auswertung des Endpunkts Lebensqualität wurde die QoL-Population herangezogen. Diese umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention erhalten haben und bei denen die Lebensqualität zu Beginn der Studie und danach mindestens einmal innerhalb von 52 Wochen in einer der fünf Dimensionen des EQ-5D erhoben wurde. Da der Anteil der QoL-Population an der randomisierten Population > 95 % betrug, ergibt sich daraus keine relevante Verzerrung im Vergleich zur ITT-Population.

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

Begründung für die Einstufung:

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

daraus ergeben sich jedoch keine Hinweise auf eine relevante Verzerrung.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie und es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die ausgewertete Patientenpopulation entsprach zwar nicht der ITT-Population, daraus ergeben sich jedoch keine Hinweise auf eine relevante Verzerrung.

Tabelle 4-103 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ODYSSEY OPTIONS I

Studie: ODYSSEY OPTIONS I**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Donahue S (2014): Clinical study report – A Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of Alirocumab Added on to Atorvastatin Versus Ezetimibe Added on to Atorvastatin Versus Atorvastatin Dose Increase Versus Switch to Rosuvastatin in Patients Who Are Not Controlled on Atorvastatin (ODYSSEY OPTIONS I)	Studienbericht OPTIONS I (A)
Donahue S (2014): Amended clinical study protocol - A Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of REGN727 Added-on to Atorvastatin versus Ezetimibe Added-on to Atorvastatin versus Atorvastatin Dose Increase versus Switch to Rosuvastatin in Patients Who are Not Controlled on Atorvastatin (ODYSSEY OPTIONS I)	Studienprotokoll OPTIONS I (B)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Patienten wurden jeweils im Verhältnis 1:1:1 der Behandlung mit Alirocumab:Atorvastatin:Ezetimib (Atorvastatin 20 mg Regime) oder im Verhältnis 1:1:1:1 der Behandlung mit Alirocumab:Atorvastatin:Rosuvastatin:Ezetimib (Atorvastatin 40 mg Regime) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte mittels permutierter Blöcke, stratifiziert nach vorausgegangenem Myokardinfarkt oder ischämischem Schlaganfall (ja/nein). Die Randomisierung erfolgte zentral durch das interaktive Sprachdialogsystem (IVRS, *Interactive Voice Response System*) bzw. das interaktive Webdialogsystem (IWRs, *Interactive Web Response System*). (A)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

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

2.

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

ja unklar nein

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

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

ja unklar nein

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

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren verblindet. Alirocumab und Alirocumab-Placebo wurden in identisch aussehenden Autoinjektoren bzw. Ezetimib und Ezetimib-Placebo wurden als identisch aussehende Kapseln bereitgestellt und identisch verblindet verpackt. Die verschiedenen Statine bzw. Dosen (Atorvastatin (20 mg, 40 mg oder 80 mg), Rosuvastatin 40 mg) wurden als identisch aussehende Kapseln bereitgestellt. Die Zuteilung der Kits erfolgte mittels IVRS/TWRS. Die Patienten und das Studienpersonal hatten bis zum Ende der Studie keinen Zugang zur Randomisierungsliste (Ausnahme: Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, dass das Aufheben der Verblindung notwendig macht). (A)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden Personen waren verblindet. Alirocumab und Alirocumab-Placebo wurden in identisch aussehenden Autoinjektoren bzw. Ezetimib und Ezetimib-Placebo wurden als identisch aussehende Kapseln bereitgestellt und identisch verblindet verpackt. Die verschiedenen Statine bzw. Dosen (Atorvastatin (20 mg, 40 mg oder 80 mg), Rosuvastatin

40 mg) wurden als identisch aussehende Kapseln bereitgestellt. Die Zuteilung der Kits erfolgte mittels IVRS/IWRS. Die Patienten und das Studienpersonal hatten bis zum Ende der Studie keinen Zugang zur Randomisierungsliste (Ausnahme: Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, dass das Aufheben der Verblindung notwendig macht). (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Alle Endpunkte wurden jeweils für das Atorvastatin 20 mg Regime, das Atorvastatin 40 mg Regime sowie für die gepoolten Atorvastatin Regime ausgewertet. Letztere Auswertung wurde im Rahmen einer Protokolländerung beschlossen.

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ODYSSEY OPTIONS I handelt es sich um eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Sowohl die Erzeugung der Randomisierungssequenz als auch die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde mittels *Interactive Web Response System* (IWRS) bzw. *Interactive Voice Response System* (IVRS) realisiert. Die Studie ODYSSEY OPTIONS I ist eine doppelblinde Studie, d. h. Patient und behandelnde Person waren verblindet. Erhebung und Auswertung der Endpunkte erfolgte zentral und verblindet. Es handelte sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Änderungen des Studienprotokolls, die nach Studienbeginn vorgenommen wurden, dienten hauptsächlich der Erläuterung oder der Vereinheitlichung von Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Auswertungen innerhalb der ODYSSEY-Studien und beinhalten keine relevanten Einflussgrößen für das Verzerrungspotential. Weiterhin wurde eine Protokolländerung hinsichtlich des Studiendesigns (offene 4-wöchige Phase mit einer Atorvastatin-Behandlung (20 oder 40 mg) im Rahmen des Screenings) sowie hinsichtlich der auszuwertenden Patientenpopulationen (Einführung der gepoolten Atorvastatin Regime Analyse) durchgeführt, dies führte aber ebenfalls nicht zu einer Verzerrung der Studienergebnisse. (A, B)
Abschließend wird das Verzerrungspotential der Studie ODYSSEY OPTIONS I auf niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _ Änderung des LDL-C-Werts _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

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

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

daraus ergeben sich jedoch keine Hinweise auf eine relevante Verzerrung.

Tabelle 4-104 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ODYSSEY OPTIONS II

Studie: ODYSSEY OPTIONS II

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Donahue S (2014): Clinical study report - A Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of REGN727 Added-on to Rosuvastatin versus Ezetimibe Added-on to Rosuvastatin versus Rosuvastatin Dose Increase in Patients Who are Not Controlled on Rosuvastatin (ODYSSEY OPTIONS II)	Studienbericht OPTIONS II (A)
Donahue S (2014): Amended clinical trial protocol - A Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of REGN727 Added-on to Rosuvastatin versus Ezetimibe Added-on to Rosuvastatin versus Rosuvastatin Dose Increase in Patients Who are Not Controlled on Rosuvastatin (ODYSSEY OPTIONS II)	Studienprotokoll OPTIONS II (B)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

Angaben zum Kriterium:

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

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** ja unklar nein

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

2.

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

ja unklar nein

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

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

ja unklar nein

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

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

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren verblindet. Alirocumab und Alirocumab-Placebo wurden in identisch aussehenden Autoinjektoren bzw. Ezetimib und Ezetimib-Placebo wurden als identisch aussehende Kapseln bereitgestellt und identisch verblindet verpackt. Die verschiedenen Dosen von Rosuvastatin (10 mg, 20 mg oder 40 mg) wurden als identisch aussehende Kapseln bereitgestellt. Die Zuteilung der Kits erfolgte mittels IVRS/IWRS. Die Patienten und das Studienpersonal hatten bis zum Ende der Studie keinen Zugang zur Randomisierungsliste (Ausnahme: Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, dass das Aufheben der Verblindung notwendig macht). (A)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden Personen waren verblindet. Alirocumab und Alirocumab-Placebo wurden in identisch aussehenden Autoinjektoren bzw. Ezetimib und Ezetimib-Placebo wurden als identisch aussehende Kapseln bereitgestellt und identisch verblindet verpackt. Die verschiedenen Dosen von Rosuvastatin (10 mg, 20 mg oder 40 mg) wurden als identisch aussehende Kapseln bereitgestellt. Die Zuteilung der Kits erfolgte mittels IVRS/IWRS. Die Patienten und das Studienpersonal hatten bis zum Ende der Studie keinen Zugang zur Randomisierungsliste (Ausnahme: Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, dass das Aufheben der Verblindung notwendig macht). (A)

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ODYSSEY OPTIONS II handelt es sich um eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Sowohl die Erzeugung der Randomisierungssequenz als auch die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde mittels *Interactive Web Response System* (IWRS) bzw. *Interactive Voice Response System* (IVRS) realisiert. Die Studie ODYSSEY OPTIONS II ist eine doppelblinde Studie, d. h. Patient und behandelnde Person waren verblindet. Erhebung und Auswertung der Endpunkte erfolgte zentral und verblindet. Es handelte sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Änderungen des Studienprotokolls, die nach Studienbeginn vorgenommen wurden, dienten hauptsächlich der Erläuterung oder der Vereinheitlichung von Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Auswertungen innerhalb der ODYSSEY-Studien und beinhalten keine relevanten Einflussgrößen für das Verzerrungspotential. Weiterhin wurde eine Protokolländerung hinsichtlich der auszuwertenden Patientenpopulationen (Einführung der gepoolten Atorvastatin Regime Analyse) durchgeführt, dies führte aber ebenfalls nicht zu einer Verzerrung der Studienergebnisse. (A, B) Abschließend wird das Verzerrungspotential der Studie ODYSSEY OPTIONS II auf niedrig eingestuft.

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

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der

Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Patienten, für die der LDL-C-Ausgangswert und mindestens ein LDL-C-Wert innerhalb der definierten Analysefenster bis Woche 24 bestimmt wurde, unabhängig davon, ob die Patienten eine Behandlung erhalten haben. Die Patienten wurden ausgewertet wie randomisiert. Der Anteil der nicht in der ITT-Population berücksichtigten Patienten betrug < 5 % mit Ausnahme des Ezetimib/Rosuvastatin 20mg-Arm (5,7% ausgeschlossene Patienten). Die Analysen wurden sowohl einzeln für die Behandlungsarme als auch gepoolt durchgeführt. Dabei ergaben sich keine relevanten Unterschiede in der getrennten und gepoolten Auswertung der Ezetimib-Arme (Anteil der aus der ITT-Population ausgeschlossenen Patienten: 4 % bei gepoolter Auswertung). Aus diesem Grund ergibt sich durch die ausgewerteten Patientenpopulationen kein Anhaltspunkt für eine Verzerrung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

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

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Patienten, für die der LDL-C-Ausgangswert und mindestens ein LDL-C-Wert innerhalb der definierten Analysefenster bis Woche 24 bestimmt wurde, unabhängig davon, ob die Patienten eine Behandlung erhalten haben. Die Patienten wurden ausgewertet wie randomisiert. Der Anteil der nicht in der ITT-Population berücksichtigten Patienten betrug < 5 % mit Ausnahme des Ezetimib/Rosuvastatin 20mg-Arm (5,7% ausgeschlossene Patienten). Die Analysen wurden sowohl einzeln für die Behandlungsarme als auch gepoolt durchgeführt. Dabei ergaben sich keine relevanten Unterschiede in der getrennten und gepoolten Auswertung der Ezetimib-Arme (Anteil der aus der ITT-Population ausgeschlossenen Patienten: 4 % bei gepoolter Auswertung). Aus diesem Grund ergibt sich durch die ausgewerteten Patientenpopulationen kein Anhaltspunkt für eine Verzerrung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: 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 (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

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

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

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

Der vorliegende Anhang 4-G enthält die zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung verfügbaren und für die Nutzenbewertung von Alirocumab (Praluent®) im Teilanwendungsgebiet A relevanten Informationen der Studie ODYSSEY CHOICE I. Die Studie ODYSSEY CHOICE I war nicht Teil der Zulassungsunterlagen von Alirocumab. Die Studie endete im Mai 2015 und die Ergebnisse wurden bisher nicht publiziert. Zudem liegt zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung kein abschließender Studienbericht vor, sondern lediglich ein Kurzbericht der wichtigsten Ergebnisse (Key Results Memo – KRM). Aus den obigen Gründen wurde die Studie CHOICE I nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

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

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

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

Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 4-105 (Anhang): Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CHOICE I	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene HC- Patienten mit moderatem, hohem oder sehr hohem kardiovaskulären Risiko ^a , deren LDL-C- Werte mit max. tolerierter Tagesdosis Statin und/oder anderer LMT ^b nicht adäquat kontrolliert sind ^c	Placebo (N=157) Alirocumab 75 Q2W (N=78) Alirocumab 300 Q4W (N=312) ^d	Screening: 3 Wochen Behandlung: 48 Wochen Follow up: 8 Wochen	USA, Belgien, Kanada, Dänemark, Niederlande, Neuseeland, Spanien 09/2013 - 05/2015	LDL-C-Senkung (%-Änderung, Zielwerterreichung) unerwünschte Ereignisse
<p>^a Definitionen der Risikokategorien: Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko sind Patienten mit koronarer Herzkrankheit (akuter oder stummer Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, koronare Revaskularisation, andere diagnostizierte, klinisch relevante koronare Herzkrankheit) oder einem Risikoäquivalent (ischämischer Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, asymptomatischer Carotis-Arterien-Verschluss > 50 %, periphere arterielle Verschlusskrankheit, abdominales Aortenaneurysma, Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 mit Organschäden, Carotis- Endarteriektomie oder Carotis-Stent-Operation, Nierenarterienstenose oder Nierenarterien-Stent-Operation). Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko sind Patienten mit einem SCORE (<i>Systematic COronary Risk Estimation</i>) \geq 5%, moderater Niereninsuffizienz, Typ 1 oder Typ 2 Diabetes mellitus ohne Organschäden oder heFH. Patienten mit moderatem Risiko sind Patienten mit SCORE \geq 1 und < 5%.</p> <p>^b Es wurden sowohl Patienten mit bestehender Statintherapie als auch Patienten, die nicht mit einem Statin behandelt wurden, eingeschlossen. Die Patienten ohne Statintherapie entsprechen nicht der Zielpopulation im Anwendungsgebiet A und werden im Rahmen des Dossiers nicht dargestellt.</p> <p>^c Patienten mit moderatem bis hohem kardiovaskulären Risiko: LDL-C > 100 mg/dl; Patienten mit sehr hohem Risiko: LDL-C > 70 mg/dl</p> <p>^d Die Dosierung 300 mg Alirocumab Q4W entspricht nicht den Angaben der Fachinformation, dieser Behandlungsarm wird deshalb im Rahmen des Dossiers nicht dargestellt.</p>						

Tabelle 4-106 (Anhang): Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Komparator	Alirocumab
CHOICE I	Placebo s.c. Q2W + max. tolerierte Tagesdosis Statin ^a p.o. QD ± anderer LMT ^b	Alirocumab 75 mg (150 mg) s.c. Q2W ^c + max. tolerierte Tagesdosis Statin ^a p.o. QD ± anderer LMT ^b
<p>Anmerkung: Die Studienteilnehmer mussten eine Diät nach National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) Therapeutic Lifestyle Changes (TLC) oder eine gleichwertige Diät im Verlauf der Studie einhalten.</p> <p>LMT: lipidmodifizierende Therapie; p.o.: peroral; s.c.: subcutan; QD: jeden Tag (quaque die); Q2W: alle 2 Wochen</p> <p>^a Die Definition der maximal tolerierten Statindosis lautet wie folgt: Rosuvastatin 20 mg oder 40 mg täglich oder Atorvastatin 40 mg oder 80 mg täglich oder Simvastatin 80 mg täglich (seit mindestens einem Jahr) – Patienten, die mit keiner der oben genannten Statindosen behandelt werden können, sollten mit einer Statindosis behandelt werden, die vom Arzt für den Patienten als geeignet erachtet wird. Akzeptierte Gründe für geringere Statindosen: Nebenwirkungen, fortgeschrittenes Alter, niedriger BMI, regionale Praxis und Zulassung, Begleitmedikation, Komorbiditäten u.a. Die Gründe müssen in der Patientenakte dokumentiert werden.</p> <p>^b Zu LMT zählen: Ezetimib, Cholestyramin, Colestipol, Colesevelam, Nikotinsäure, Fenofibrat, Omega-3-Fettsäuren (≥1000 mg täglich). Die LMT durfte während der ersten 24 Wochen des Behandlungszeitraums nicht geändert werden (Ausnahme: außergewöhnliche Umstände wie z.B. Warnung des Zentrallabors aufgrund der Triglyzeridwerte). Nach der 24. Woche durfte die LMT unter bestimmten Umständen modifiziert werden, wie z.B. Warnung des Zentrallabors aufgrund der Triglyzeridwerte oder LDL-C-Werte.</p> <p>^c Hochtitration von 75 mg auf 150 mg in Woche 12, falls LDL-C-Wert in Woche 8 ≥ 70 mg/dl oder 100 mg/dl (je nach individueller Risikokategorie) ODER falls weniger als 30% LDL-C-Senkung im Vergleich zum Ausgangswert.</p>		

Tabelle 4-107 (Anhang): Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung (RP)	Statin- Behandlung ^a	Hochdosis- Statin ^b	LMT (nicht Statin)	LMT (Ezetimib)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CHOICE I	Placebo (N=157)	157 (100)	101 (64,3)	38 (24,2)	22 (14,0)
	Alirocumab 75/150 (N=78)	78 (100)	60 (76,9)	16 (20,5)	9 (11,5)
<p>^a Mit Ausnahme der Studien OPTIONS I und II war die Statindosis jeweils die maximal tolerierte Statindosis. Die Definition der maximal tolerierten Statindosis lautet wie folgt: Rosuvastatin 20 mg oder 40 mg täglich oder Atorvastatin 40 mg oder 80 mg täglich oder Simvastatin 80 mg täglich (seit mindestens einem Jahr) – Patienten, die mit keiner der oben genannten Statindosen behandelt werden können, sollten mit einer Statindosis behandelt werden, die vom Arzt für den Patienten als geeignet erachtet wird. Akzeptierte Gründe für geringere Statindosen: Nebenwirkungen, fortgeschrittenes Alter, niedriger BMI, regionale Praxis und Zulassung, Begleitmedikation, Komorbiditäten u.a. Die Gründe müssen in der Patientenakte dokumentiert werden.</p> <p>^b Als Hochdosis-Statin gelten 40 bis 80 mg Atorvastatin und 20 bis 40 mg Rosuvastatin.</p>					

Tabelle 4-108 (Anhang): Charakterisierung der Studienpopulationen (Patientencharakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung (RP)	Alter MW (SD)	Geschlecht		Rasse		Gewicht (kg) MW (SD)	BMI (kg/m ²) MW (SD)	Zeit bis Diagnose (Jahre) MW (SD)	Anteil heFH n (%)
			m n (%)	w n (%)	weiß n (%)	andere ^a n (%)				
CHOICE I	Placebo (N=157)	61,6 (9,7)	101 (64,3)	56 (35,7)	137 (87,3)	20 (12,7)	90,1 (19,7)	30,9 (6,2)	11,13 (8,77)	12 (7,6)
	Alirocumab 75/150 (N=78)	60,7 (9,1)	51 (65,4)	27 (34,6)	68 (87,2)	10 (12,8)	87,1 (15,4)	30,1 (4,9)	12,18 (9,83)	6 (7,7)

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

^a Dazu zählen „schwarz/afro-amerikanisch“, „asiatisch“, „amerikanisch-indisch/alaska native“, „native hawaiianisch/andere“, „weiß-schwarz“, „weiß-asiatisch“, „weiß-amerikanisch-indisch“ und weitere

Tabelle 4-109 (Anhang): Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Komparator	Maximal tolerierte diätische Therapie	Maximal tolerierte medikamentöse Therapie
CHOICE I	Placebo _{+mLMT}	Diät nach NCEP ATP III TLC oder gleichwertige Diät	maximal tolerierte Tagesdosis Statin nach Ermessen des Prüfarztes mit oder ohne weitere LMT

In die Studie CHOICE I wurden Hypercholesterinämie-Patienten mit moderatem, hohem oder sehr hohem kardiovaskulären Risiko eingeschlossen, deren LDL-C-Werte nicht adäquat kontrolliert waren. Als Grenzwerte für den Einschluss in die Studie galten LDL-C-Werte von ≥ 70 mg/dl [1,81 mmol/l] für Patienten mit sehr hohem Risiko bzw. ≥ 100 mg/dl [2,59 mmol/l] für Patienten mit hohem oder moderatem Risiko. Es wurden sowohl Patienten eingeschlossen, die bereits mit einem Statin in maximal tolerierter Dosis behandelt wurden, als auch Patienten, die aufgrund ihres moderaten kardiovaskulären Risikos oder einer bestehenden Kontraindikation bzw. Unverträglichkeit nicht mit Statinen behandelt wurden.

Von den insgesamt 803 eingeschlossenen Patienten erhielten 547 eine begleitende Statintherapie und 256 Patienten eine statinfreie Therapie. Die Patienten wurden randomisiert je im Verhältnis 2:1:4 der Behandlung mit Placebo oder 75 mg Alirocumab zweiwöchentlich oder 300 mg Alirocumab vierwöchentlich zusätzlich zu ihrer bestehenden LMT zugeteilt. Nach zwölfwöchiger Behandlung konnte basierend auf der in Woche 8 erreichten LDL-C-Senkung (Kriterium: kein Erreichen des jeweiligen LDL-C-Zielwertes oder kein Erreichen einer 30%-igen LDL-C-Senkung im Vergleich zum Ausgangswert) eine verblindete Anpassung der Alirocumab-Dosis auf 150 mg Alirocumab zweiwöchentlich vorgenommen werden. Alle Patienten wurden mit einer maximal-tolerierten Statindosis entsprechend der

Definition des ODYSSEY-Studienprogramms behandelt. Der Anteil der Patienten, deren Statindosis einer Hochdosistherapie entsprach, lag bei 69,8 %. Neben der Statintherapie erhielten etwa 25 % der Patienten eine weitere LMT. Dabei handelte es sich am häufigsten um Ezetimib, des Weiteren waren Fenofibrat, Nikotinsäurederivate, Gallensäure-Komplexbildner und Omega-3-Fettsäuren als LMT erlaubt.

Die doppelblinde Behandlungsphase dauerte 12 Monate. Daran schloss sich eine achtwöchige Follow-up-Phase an. In Abbildung 4-36 ist das Studiendesign von CHOICE I schematisch dargestellt.

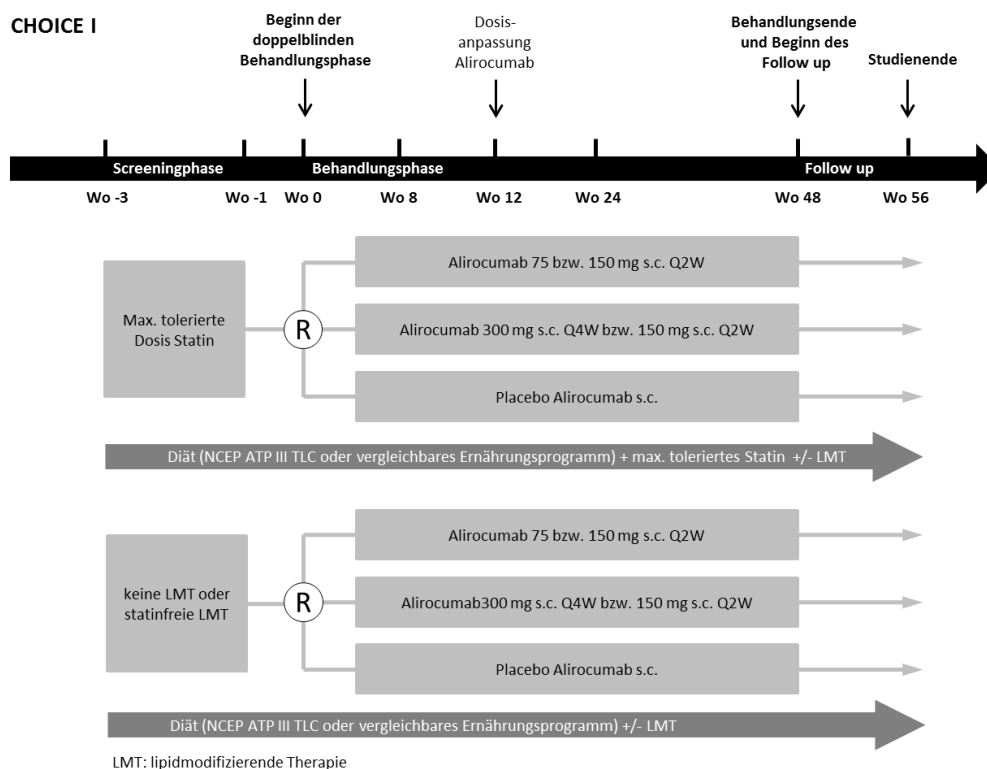


Abbildung 4-36: Schematische Darstellung des Studiendesigns von ODYSSEY CHOICE I.

Für die Nutzenbewertung von Alirocumab sind lediglich die Patienten relevant, die zulassungskonform, also entsprechend der Fachinformation von Alirocumab, behandelt wurden. Dies umfasst im Anwendungsgebiet A alle Patienten, die mit einem Statin in maximal-tolerierter Dosis und Alirocumab in einer Startdosis von 75 mg zweiwöchentlich behandelt wurden (sowie die mit Statin und Placebo behandelten Kontrollpatienten). Die Patienten, die keine Statin-Vorthherapie und -Begleittherapie bekamen, sowie die Patienten, die mit 300 mg Alirocumab vierwöchentlich behandelt wurden, sind für die Nutzenbewertung nicht relevant und werden im Rahmen des Dossiers nicht dargestellt.

Tabelle 4-110 (Anhang): Darstellung der relevanten Populationen – RCT

Studie	Behandlung	Randomisierte Population (RP)	ITT-Population	QoL-Population	Safety-Population
		n	n (% v. RP)	n (% v. RP)	n (% v. RP)
CHOICE I	Placebo	157	156 (99,4)	Nicht vorhanden	157 (100)
	Alirocumab 75/150	78	76 (97,4)		78 (100)

RP: Randomisierte Population; ITT: Intention to treat; QoL: Quality of life; n: Patientenzahl der entsprechend definierten Population

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 4-111 (Anhang): Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Tabelle 4-112 (Anhang): Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Endpunktbezeichnung				
	Morbidity				
	Reduktion kardio-vaskulärer Ereignisse	Änderung des LDL-C-Wertes		Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen	
		nach 24 Wochen	nach 52 Wochen	nach 24 Wochen	nach 52 Wochen
CHOICE I	-	X	-	X	-
	Mortalität	Lebensqualität		Unerwünschte Ereignisse	
		nach 24 Wochen	nach 52 Wochen		
CHOICE I	-	-	-	X	

Tabelle 4-113 (Anhang): Matrix der Vergleichstherapien in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	Vergleichstherapie mLMT			
		Alirocumab _{+mLMT}	Placebo _{+mLMT}	Ezetimib _{+mLMT}	Atorvastatin _{mLMT}
CHOICE I	X	X	-	-	-
<p>mLMT: maximale lipidmodifizierende Therapie (Hochdosis-Statin oder Statin in maximal tolerierter Dosis mit oder ohne weitere lipidmodifizierende Therapien)</p> <p>Alirocumab_{+mLMT}: Behandlung mit 75 mg oder 150 mg Alirocumab zusätzlich zur mLMT;</p> <p>Placebo_{+mLMT}: Behandlung mit Placebo für Alirocumab zusätzlich zur mLMT;</p> <p>Ezetimib_{+mLMT}: Behandlung mit Ezetimib zusätzlich zur mLMT;</p> <p>Atorvastatin_{mLMT}: mLMT mit Atorvastatin 80 mg;</p> <p>Rosuvastatin_{mLMT}: mLMT mit Rosuvastatin 40 mg</p>					

Endpunkt Morbidity: Änderung des LDL-C-Wertes

Tabelle 4-114 (Anhang): Operationalisierung der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes

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

Tabelle 4-115 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „prozentuale Änderung des LDL-C-Wertes“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CHOICE I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

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

Tabelle 4-116 (Anhang): Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung (ITT)	Basiswert (mg/dl)		Wert in Woche 24 (mg/dl)		%-Änderung im Vergleich zum Basiswert (%)	Behandlungs-differenz
		N	MW (SD)	N	MW (SD)	LSM (SE) ^a	LSMD (SE) ^a [97,5 % KI] ^a p-Wert ^a
CHOICE I	Placebo (N=156)	156	112,0 (37,4)	140	108,5 (43,8)	-0.1 (2,3)	-51,5 (4,0) [-60,4; -42,6]
	Alirocumab 75/150 (N=76)	76	115,4 (36,3)	70	52,5 (28,4)	-51.6 (3,3)	<0,0001

ITT: Intention to treat; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; N: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen und keine Daten ersetzt werden mussten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); LSM: *Least Squares* Mittelwert; SE: Standardfehler (*Standard Error*); KI: Konfidenzintervall; H^g: Hedges' g

^a LSM, LSMD, SE und p-Werte basieren auf dem a priori definierten MMRM (*Mixed Model for Repeated Measures*)-Modell (Das Modell enthielt als feste Effekte Behandlung, Randomisierungsstrata gemäß IVRS sowie die Zeitpunkte, als Interaktionsterme Behandlung*Zeitpunkt und Strata*Zeitpunkt, sowie die stetigen festen Kovariaten LDL-C-Ausgangswert und Ausgangswert*Zeitpunkt). Es gilt ein Signifikanzniveau $\alpha = 0,025$.

Die Studie CHOICE I bestätigt die Überlegenheit der Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} gegenüber Placebo_{+mLMT} hinsichtlich des Ausmaßes der LDL-C-Senkung nach 24 Wochen. Der absolute Unterschied in der mittleren prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes lag bei -51,5%. Zwar konnte aufgrund nicht-vorliegender Informationen aus dem statistischen Modell kein Hedges' g berechnet werden, aber im Vergleich zum Ergebnis der in Modul 4A ausgewerteten Studien kann auch hier angenommen werden, dass es sich um einen sehr großen und klinisch relevanten Effekt handelt.

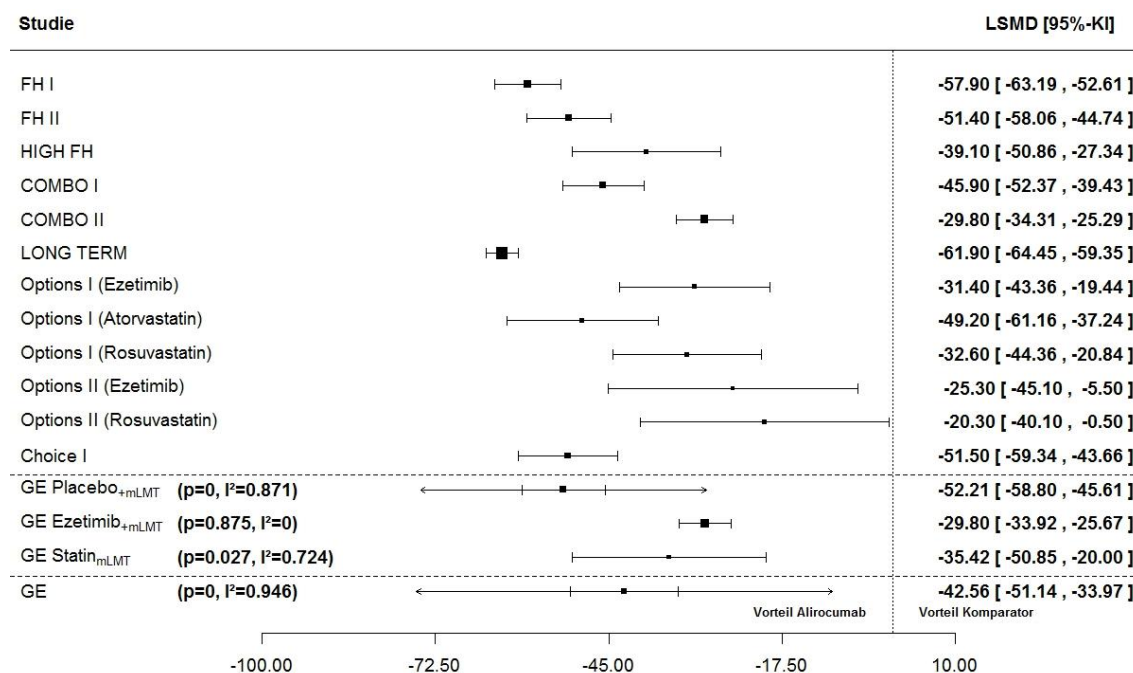


Abbildung 4-37: Meta-Analyse für Änderung des LDL-C-Wertes (Woche 24) aus RCT; Alirocumab_{+mLMT} versus mLMT, LSMD

In Abbildung 4-37 ist die Meta-Analyse für die Änderung des LDL-C-Wertes über alle Studien inklusive CHOICE I dargestellt. Durch die Einbeziehung von CHOICE I ergeben sich sowohl hinsichtlich der Heterogenität als auch der Effektmaße keine relevanten Unterschiede zu den in Modul 4A dargestellten Ergebnissen der Meta-Analyse ohne CHOICE I (vgl. Tabelle 4-117).

Tabelle 4-117 (Anhang): Meta-Analyse für die Änderung des LDL-C-Wertes nach 24 Wochen

	LSMD inkl. CHOICE I [95 % KI] p-Wert <i>P_Q</i> <i>I² (%)</i>	LSMD ohne CHOICE I [95 % KI] p-Wert <i>P_Q</i> <i>I² (%)</i>
Änderung des LDL-C-Wertes nach 24 Wochen		
GE Alirocumab _{+mLMT} vs. mLMT	-42,56 [-51,14;-33,97] <0,001 <0,001 94,6	-41,60 [-50,96;-32,25] <0,001 <0,001 95,1
GE Placebo_{+mLMT} Alirocumab _{+mLMT} vs. Placebo _{+mLMT}	-52,21 [-58,80;-45,61] <0,001 <0,001 87,1	-52,26 [-59,77;-44,75] <0,001 <0,001 88,9
LSMD: <i>Least Squares</i> Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall; GE: Gesamteffektschätzer; mLMT: maximal tolerierte lipidmodifizierende Therapie		

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

Tabelle 4-118 (Anhang): Operationalisierung des Anteils der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen

Studie	Operationalisierung
CHOICE I	<p>Den Patienten wurde zweiwöchentlich Blut abgenommen (Nüchternblut am Morgen). In einem Zentrallabor wurden die Gesamt-Cholesterinwerte ermittelt und davon ausgehend die LDL-C-Werte nach Friedewald berechnet.</p> <p>Dargestellt ist der Anteil der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko, die einen berechneten LDL-C-Wert < 70 mg/dl (1.81 mmol/l) nach 24 Wochen erreichen, oder Patienten mit hohem oder moderatem kardiovaskulären Risiko, die einen berechneten LDL-C-Wert < 100 mg/dl (2.59 mmol/l) nach 24 Wochen erreichen;</p> <p>Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko sind Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • koronarer Herzkrankheit (akuter oder stummer Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, koronare Revaskularisation, andere diagnostizierte, klinisch relevante koronare Herzkrankheit) oder • einem Risikoäquivalent (ischämischer Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, asymptomatischer Carotis-Arterien-Verschluss > 50 %, periphere arterielle Verschlusskrankheit, abdominales Aortenaneurysma, Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 mit Organschäden, Carotis-Endarteriektomie oder Carotis-Stent-Operation, Nierenarterienstenose oder Nierenarterien-Stent-Operation). <p>Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko sind Patienten mit einem SCORE⁴³ ≥ 5%, moderater Niereninsuffizienz, Typ 1 oder Typ 2 Diabetes mellitus ohne Organschäden oder heFH.</p> <p>Patienten mit moderatem Risiko sind Patienten mit SCORE ≥ 1 und < 5%.</p>

Tabelle 4-119 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CHOICE I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

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

⁴³ SCORE: *Systematic CO*ronary *R*isk *E*stimation

Tabelle 4-120 (Anhang): Ergebnisse zum Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen (Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung (ITT)	Responder (%)	OR ^a [97,5 % KI] p-Wert	RR ^a [95 % KI] p-Wert	RD ^a [95 % KI] p-Wert
CHOICE I	Placebo (N=156)	9,4	114,8	9,8 [7,5;10,5] <0,001 ^b	0,83 [0,61;0,89] <0,001 ^b
	Alirocumab 75/150 (N=76)	84,9	[23,1; 569,4] <0,0001 ^b		
ITT: Intention to treat; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten, die ihren LDL-C-Zielwert erreicht haben; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz					
^a OR ermittelt aus dem a priori definierten logistischen Regressionsmodell (vgl. Abschnitt 4.2.5.4, Modul 4A), RR und RD wurden ausgehend vom OR anhand der in Abschnitt 4.2.5.4, Modul 4A, dargestellten Formeln ermittelt.					
^b In der Studie CHOICE I gilt ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,025$.					

Die Studie CHOICE I bestätigt die Überlegenheit der Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} gegenüber Placebo_{+mLMT} hinsichtlich des Anteils der Patienten, die nach 24 Wochen die LDL-C-Zielwerte erreicht haben. Durch die Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} erreichten 84,9 % der Patienten ihren LDL-C-Zielwert. Im Vergleich zu Placebo_{+mLMT} wurden somit eine signifikante Erhöhung der Chance für die LDL-C-Zielwerterreichung um 83 % und ein Odds Ratio von 114,8 bzw. ein RR von 9,8 erzielt.

In Abbildung 4-38 und Abbildung 4-39 sind die Meta-Analysen von OR und RR für den Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen, über alle Studien inklusive CHOICE I dargestellt. In Tabelle 4-121 sind die Ergebnisse der Meta-Analysen mit und ohne CHOICE I gegenübergestellt. Durch die Einbeziehung von CHOICE I ergeben sich keine relevanten Unterschiede zu den in Modul 4A dargestellten Ergebnissen der Meta-Analysen ohne CHOICE I sowohl hinsichtlich der Heterogenität als auch der Effektmaße.

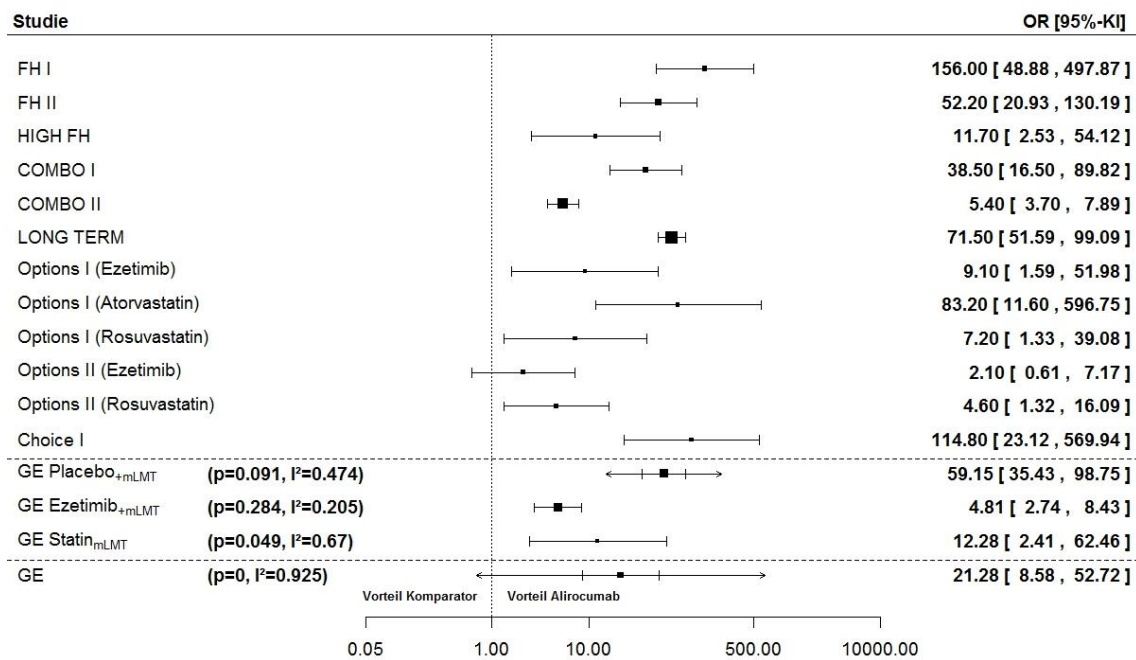


Abbildung 4-38: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen (Woche 24), aus RCT; Alirocumab_{+mLMT} versus mLMT, OR

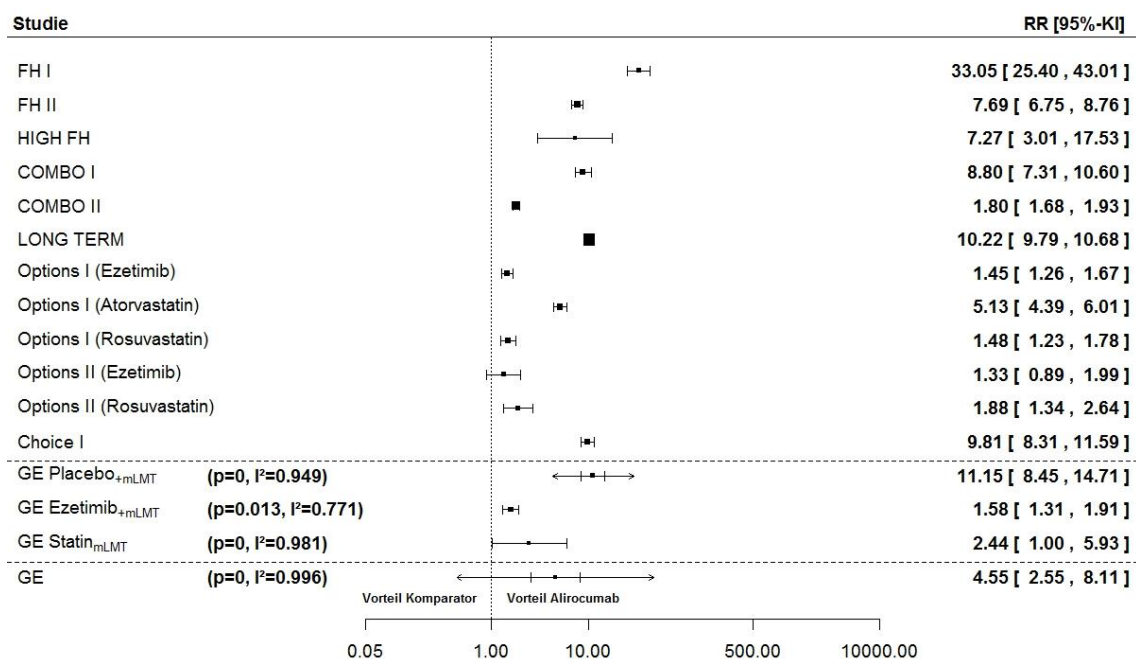


Abbildung 4-39: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen (Woche 24), aus RCT; Alirocumab_{+mLMT} versus mLMT, RR

Tabelle 4-121 (Anhang): Meta-Analyse für den Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen

	OR^a [95 % KI] p-Wert <i>p_Q</i> <i>I² (%)</i>	RR^a [95 % KI] p-Wert <i>p_Q</i> <i>I² (%)</i>
Meta-Analyse inklusive CHOICE I		
GE Alirocumab _{+mLMT} vs. mLMT	Keine meta-analytische Zusammenfassung aufgrund von nachgewiesener Heterogenität <i>< 0,001</i> 92,5	Keine meta-analytische Zusammenfassung aufgrund von nachgewiesener Heterogenität <i>< 0,001</i> 99,6
GE Placebo_{+mLMT} Alirocumab _{+mLMT} vs. Placebo _{+mLMT}	59,15 [35,43;98,75] <i>< 0,001</i> <i>0,091</i> 47,4	11,15 [8,45;14,71] <i>< 0,001</i> <i>< 0,001</i> 94,9
Meta-Analyse ohne CHOICE I		
GE Alirocumab _{+mLMT} vs. mLMT	Keine meta-analytische Zusammenfassung aufgrund von nachgewiesener Heterogenität <i>< 0,001</i> 93,0	Keine meta-analytische Zusammenfassung aufgrund von nachgewiesener Heterogenität <i>< 0,001</i> 99,6
GE Placebo_{+mLMT} Alirocumab _{+mLMT} vs. Placebo _{+mLMT}	55,22 [31,35;97,29] <i>< 0,001</i> <i>0,061</i> 55,6	11,47 [8,09;16,27] <i>< 0,001</i> <i>< 0,001</i> 95,9
OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio ; KI: Konfidenzintervall; GE: Gesamteffektschätzer; mLMT: maximal tolerierte lipidmodifizierende Therapie		
^a Meta-Analyse der OR ermittelt aus dem a priori definierten logistischen Regressionsmodell (vgl. Abschnitt 4.2.5.4, Modul 4A) bzw. RR ermittelt ausgehend vom OR anhand der in Abschnitt 4.2.5.4, Modul 4A, dargestellten Formel.		

Endpunkt Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-122 (Anhang): Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
CHOICE I	<p>Unerwünschte Ereignisse (UE) waren alle Erkrankungen, Symptome oder medizinisch relevante Parameter, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Studie neu auftraten oder sich verschlimmerten, unabhängig davon, ob ein ursächlicher Zusammenhang zur Studienmedikation bestand oder nicht. Alle UEs wurde vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zur letzten Studienvisite dokumentiert.</p> <p>Hier dargestellt sind die UE, die im Behandlungszeitraum auftraten, d.h. von der ersten bis zur letzten Dosis der Studienmedikation + 70 Tage (<i>treatment-emergent adverse events</i>).</p> <p>Alle Ereignisse wurden nach MedDRA (Version 17.0) codiert und dokumentiert. Neben der Gesamtrate an UE wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), UE mit Todesfolge, UE, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen, UE von besonderem Interesse sowie kardiovaskuläre Ereignisse aufgeführt.</p> <p>Als UE von besonderem Interesse wurden lokale Reaktionen der Injektionsstelle, allergische Reaktionen, neurologische Ereignisse, neurokognitive Ereignisse u.a. a priori definiert.</p> <p>Als kardiovaskuläre Ereignisse wurden Todesfälle inklusive Tod infolge koronarer Herzkrankheit, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, Krankenhausaufenthalt infolge instabiler Angina pectoris oder Herzinsuffizienz sowie koronare Revaskularisation infolge einer Ischämie a priori definiert. Alle mutmaßlichen kardiovaskulären unerwünschten Ereignisse sowie alle Todesfälle wurden an das Komitee für klinische Ereignisse gemeldet, welches basierend auf verblindeten Daten eine Beurteilung vornahm.</p> <p>Die Schwere der UE wurde vom untersuchenden Arzt wie folgt eingestuft (mit Ausnahme der lokalen Reaktion der Injektionsstelle):</p> <ul style="list-style-type: none"> • mild (keine signifikante Beeinträchtigung des Patienten, symptomatische Behandlung nicht notwendig) • moderat (Beeinträchtigung des Patienten, aber keine Gesundheitsgefahr, symptomatische Behandlung eventuell notwendig) • schwer (signifikante Beeinträchtigung des Patienten, Gesundheitsgefahr, symptomatische Behandlung und/oder Krankenhausaufenthalt notwendig)

Tabelle 4-123 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CHOICE I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

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

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-124 (Anhang): Ergebnisse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Patienten		OR ^a	RR ^a	RD ^a
		N	n (%)	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert
CHOICE I	Placebo	157	115 (73,2)	0,87	0,96	-0,03 [-
	Alirocumab 75/150	78	55 (70,5)	[0,48;1,59] 0,66	[0,81;1,14] 0,66	0,15;0,10] 0,66

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

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

Tabelle 4-125 (Anhang): Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC

Studie	Ereignis SOC	Patienten Placebo	Patienten Alirocumab
		n/N (%)	n/N (%)
CHOICE I	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	56/157 (35,7%)	32/78 (41,0%)
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	12/157 (7,6%)	7/78 (9,0%)
	Erkrankungen des Nervensystems	26/157 (16,6%)	13/78 (16,7%)
	Herzerkrankungen	8/157 (5,1%)	8/78 (10,3%)
	Gefäßerkrankungen	16/157 (10,2%)	8/78 (10,3%)
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	23/157 (14,6%)	8/78 (10,3%)
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	36/157 (22,9%)	17/78 (21,8%)
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	18/157 (11,5%)	6/78 (7,7%)
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	47/157 (29,9%)	19/78 (24,4%)
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	32/157 (20,4%)	24/78 (30,8%)
	Untersuchungen	11/157 (7,0%)	11/78 (14,1%)
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	27/157 (17,2%)	8/78 (10,3%)

N: Patientenzahl der *Safety* Population; n: Anzahl der Patienten mit dem entsprechenden Ereignis; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; SOC: *System Organ Class*

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-126 (Anhang): Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Patienten		OR ^a	RR ^a	RD ^a
		N	n (%)	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert
CHOICE I	Placebo	157	23 (14,6)	0,76	0,79	-0,03
	Alirocumab 75/150	78	9 (11,5)	[0,33;1,73] 0,51	[0,38;1,62] 0,52	[-0,12;0,06] 0,50

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

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

Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge

Tabelle 4-127 (Anhang): Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Patienten		OR	RR	RD
		N	n (%)	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert
CHOICE I	Placebo	157	0	-	-	-
	Alirocumab 75/150	78	0	-	-	-

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

Unerwünschte Ereignisse, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen

Tabelle 4-128 (Anhang): Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Patienten		OR ^a	RR ^a	RD ^a
		N	n (%)	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert
CHOICE I	Placebo	157	13 (8,3)	0,60	0,62	-0,03
	Alirocumab 75/150	78	4 (5,1)	[0,19;1,90] 0,38	[0,21;1,84] 0,39	[-0,10;0,03] 0,34

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

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

*Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse*Tabelle 4-129 (Anhang): Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus den Placebo_{+mLMT}-kontrollierten ODYSSEY-Studien

Studie	Ereignis	Patienten	Patienten
		Placebo n/N (%)	Alirocumab n/N (%)
CHOICE I	lokale Reaktionen der Injektionsstelle	12/157 (7,6%)	9/78 (11,5%)
	allergische Reaktionen	13/157 (8,3%)	8/78 (10,3%)
	neurologische Ereignisse	4/157 (2,5%)	2/78 (2,6%)
	neurokognitive Ereignisse	2/157 (1,3%)	2/78 (2,6%)

N: Patientenzahl der *Safety* Population; n: Anzahl der Patienten mit dem entsprechenden Ereignis; ALT: Alanin-Aminotransferase

Kardiovaskuläre Ereignisse

Tabelle 4-130 (Anhang): Ergebnisse für die Gesamtrate kardiovaskulärer Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Patienten		OR ^a	RR ^a	RD ^a
		N	n (%)	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert	[95 % KI] p-Wert
CHOICE I	Placebo	157	2 (1,3%)	1,01 [0,09;11,27]	1,01 [0,09;10,93]	0,00 [-0,03;0,03]
	Alirocumab 75/150	78	1 (1,3%)			

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

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

Tabelle 4-131 (Anhang): Ergebnisse für kardiovaskuläre Ereignisse aus den Placebo_{+mLMT}-kontrollierten ODYSSEY-Studien

Studie	Ereignis	Patienten ^a Placebo n/N (%)	Patienten ^a Alirocumab n/N (%)
CHOICE I	Tod infolge KHK (inkl. Tod unklarer Ursache)	0/157	0/78
	nicht-tödlicher Myokardinfarkt	2/157 (1,3%)	1/78 (1,3%)
	tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall	0/157	0/78
	instabile Angina pectoris mit Krankenhausaufenthalt	0/157	0/78
	Herzinsuffizienz mit Krankenhausaufenthalt	0/157	0/78
	koronare Revaskularisation infolge einer Ischämie	1/157 (0,6%)	0/78

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

^a Patienten, die mehrere kardiovaskuläre Ereignisse erlitten (z.B. koronare Revaskularisation und Myokardinfarkt), werden bei dieser Darstellung mehrfach gezählt

Die Auswertung der Sicherheitsdaten von CHOICE I ergab keine relevanten Unterschiede bezüglich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen im Vergleich mit den in Modul 4A dargestellten ODYSSEY-Studien (vgl. Tabelle 4-124 bis Tabelle 4-131).

Die Meta-Analysen für die RR über alle Studien bestätigen, dass es keinen Unterschied hinsichtlich der Gesamtrate der UE, der Gesamtrate der SUE, der Gesamtrate der UE, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen, sowie der Gesamtrate kardiovaskulärer UE mit Alirocumab_{+mLMT} versus mLMT gibt (vgl. Abbildung 4-40 bis Abbildung 4-43). Die Heterogenität ist bei allen Meta-Analysen als unbedeutend einzuschätzen. Durch die Einbeziehung von CHOICE I ergeben sich also keine relevanten Unterschiede zu den in Modul 4A dargestellten Ergebnissen der Meta-Analysen ohne CHOICE I sowohl hinsichtlich der Heterogenität als auch der Effektmaße.

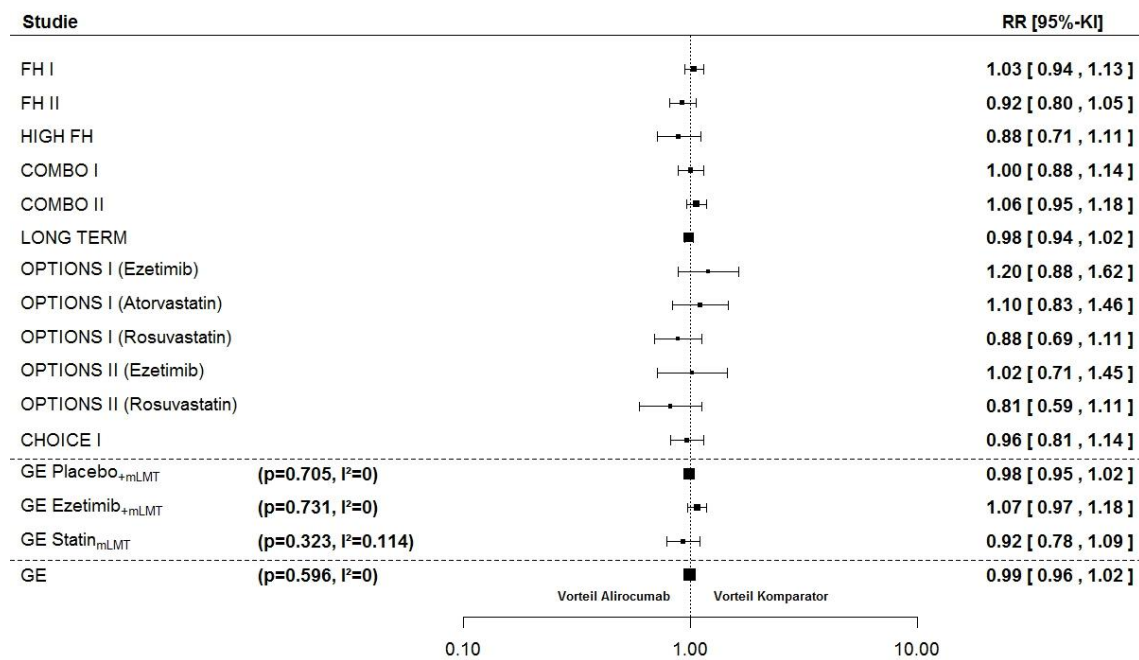


Abbildung 4-40: Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; Alirocumab_{+mLMT} versus mLMT, RR

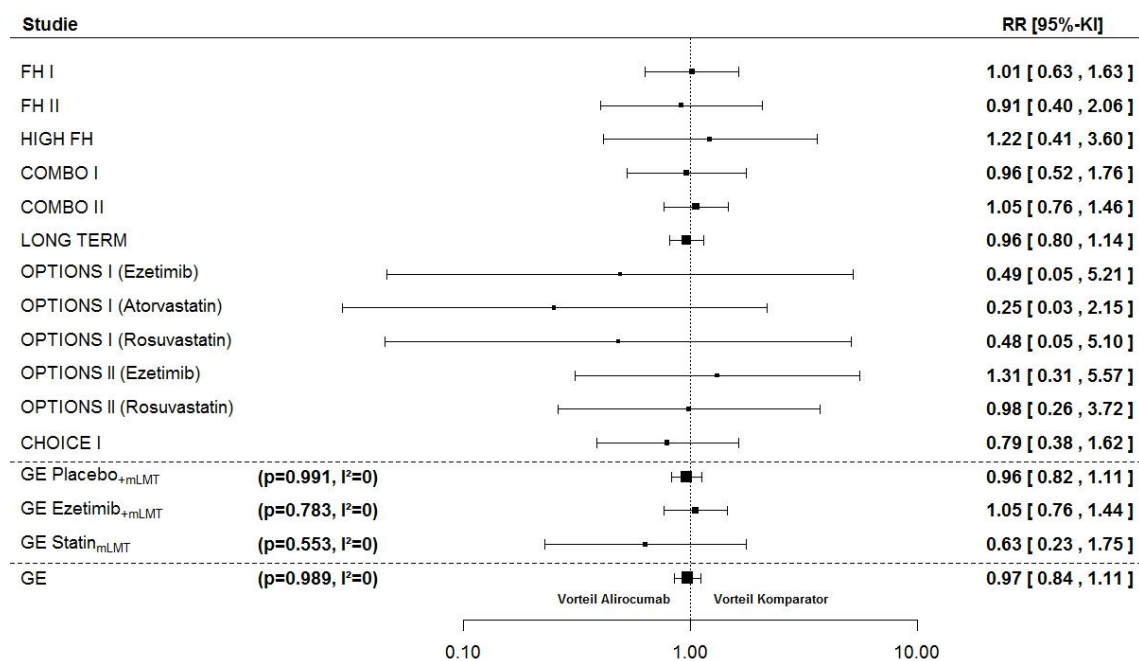


Abbildung 4-41: Meta-Analyse für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus RCT; Alirocumab_{+mLMT} versus mLMT, RR

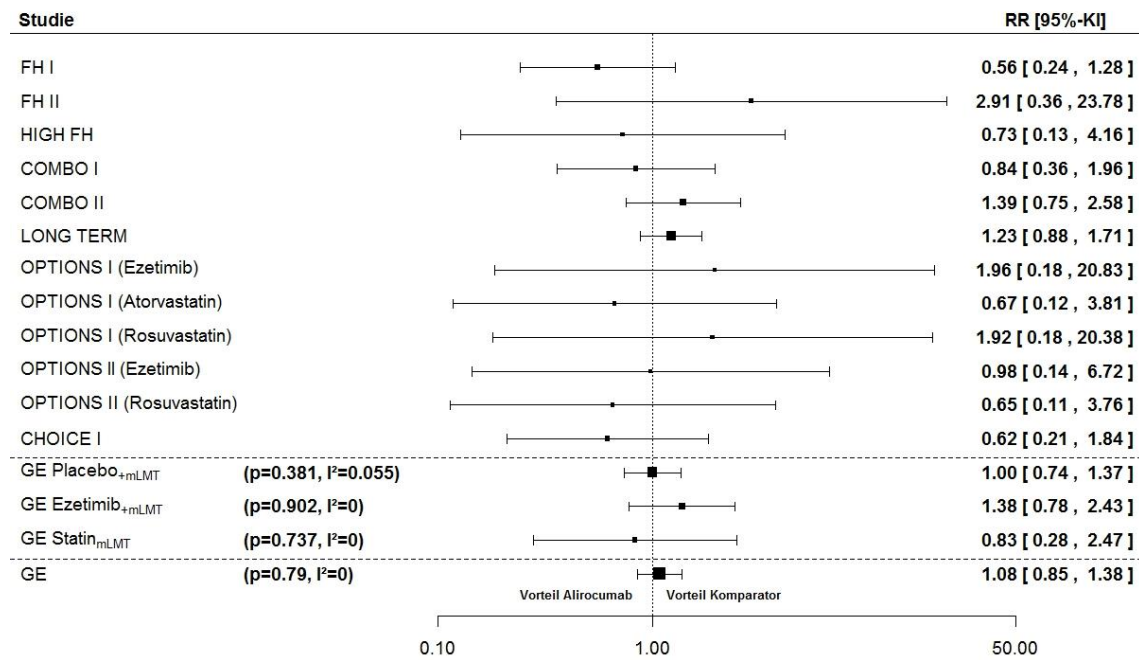


Abbildung 4-42: Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen, aus RCT; Alirocumab_{+mLMT} versus mLMT, RR

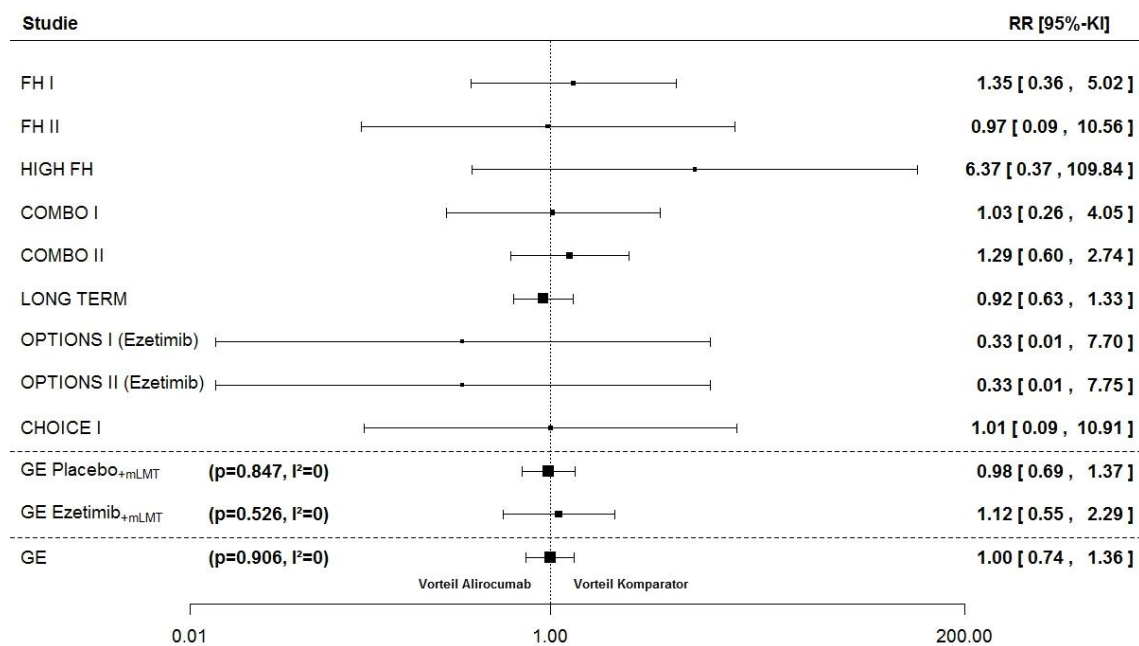


Abbildung 4-43: Meta-Analyse für die Gesamtrate kardiovaskulärer unerwünschter Ereignisse aus RCT; Alirocumab_{+mLMT} versus mLMT, RR

Tabelle 4-132 (Anhang): Meta-Analyse der unerwünschten Ereignisse

	RR^a inkl. CHOICE I [95 % KI] p-Wert <i>p₀</i> <i>I² (%)</i>	RR^a ohne CHOICE I [95 % KI] p-Wert <i>p₀</i> <i>I² (%)</i>
Gesamtrate UE		
GE Alirocumab _{+mLMT} vs. mLMT	0,99 [0,96;1,02] 0,461 0,596 0,00	0,99 [0,96;1,02] 0,503 0,514 0,00
GE Placebo_{+mLMT} Alirocumab _{+mLMT} vs. Placebo _{+mLMT}	0,98 [0,95;1,02] 0,290 0,705 0,00	0,98 [0,95;1,02] 0,320 0,573 0,00
SUE		
GE Alirocumab _{+mLMT} vs. mLMT	0,97 [0,84;1,11] 0,621 0,989 0,00	0,97 [0,85;1,12] 0,704 0,985 0,00
GE Placebo_{+mLMT} Alirocumab _{+mLMT} vs. Placebo _{+mLMT}	0,96 [0,82;1,11] 0,573 0,991 0,00	0,97 [0,83;1,13] 0,661 0,993 0,00
UE, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen		
GE Alirocumab _{+mLMT} vs. mLMT	1,08 [0,85;1,38] 0,528 0,790 0,00	1,12 [0,87;1,43] 0,399 0,810 0,00
GE Placebo_{+mLMT} Alirocumab _{+mLMT} vs. Placebo _{+mLMT}	1,00 [0,74;1,37] 0,974 0,381 5,50	1,04 [0,74;1,45] 0,841 0,359 8,40
kardiovaskuläre UE		
GE Alirocumab _{+mLMT} vs. mLMT	1,00 [0,74;1,36] 0,995 0,906 0,00	1,00 [0,73;1,37] 0,996 0,844 0,00
GE Placebo_{+mLMT} Alirocumab _{+mLMT} vs. Placebo _{+mLMT}	0,98 [0,69;1,37] 0,889 0,847 0,00	0,98 [0,69;1,38] 0,887 0,732 0,00
RR: Risk Ratio ; KI: Konfidenzintervall; GE: Gesamteffektschätzer; mLMT: maximale LMT ^a Lagen Doppel-Null-Studien vor (kein Ereignis in beiden Behandlungsgruppen), wurden diese nicht mit in die Meta-Analyse eingeschlossen.		

Subgruppenanalysen – RCT

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lagen von CHOICE I nur die KRM vor; diese beinhalten keine Subgruppenanalysen.

Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Tabelle 4-133 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ODYSSEY CHOICE I

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von 300 mg Alirocumab (Injektion von 2x 150 mg s.c.) alle vier Wochen und das Potential als initiales Regime.</p> <p>Primäres Ziel: Untersuchung der LDL-C-Senkung nach 24-wöchiger Behandlung mit Alirocumab 300 mg alle 4 Wochen im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Hypercholesterinämie und moderatem, hohem und sehr hohem kardiovaskulären Risiko (mit/ohne Statin)</p> <p>Hypothese: μ_0 und μ_1 sind die Mittelwerte der prozentualen Senkung des berechneten LDL-C nach 24 Wochen für jede der Gruppen innerhalb der Studienpopulationen (Statin Ja/Nein) für Placebo und Alirocumab 300 mg alle vier Wochen. Folgende Hypothese sollte getestet werden: $H_0: \mu_0 = \mu_1$ versus $H_1: \mu_0 \neq \mu_1$ Die Studienpopulationen wurden auf Basis der begleitenden Statin-Behandlung (Ja/Nein) definiert. Für die Patienten, die ein begleitendes Statin erhalten, wurde das Ausmaß des kardiovaskulären Risikos (moderat/hoch/sehr hoch) als Stratifizierungsfaktor gewählt.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung des Effekts auf den LDL-C-Wert nach 12-wöchiger Behandlung • Untersuchung des Effekts auf andere Lipidwerte (z.B. ApoB, non-HDL-C, Gesamtcholesterin, Lp(a), HDL-C, Triglyzeride und ApoA-1) • Untersuchung der LDL-C-Zielwerterreichung • Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Alirocumab • Untersuchung des Auftretens von anti-Alirocumab-Antikörpern (ADAs)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Parallelgruppen-Design, multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase III-Studie</p> <p><u>Population ohne Statin:</u> Randomisierung im Verhältnis 2:1:4 (Placebo:Alirocumab 75/100:Alirocumab 300)</p> <p><u>Population mit Statin:</u> Randomisierung im Verhältnis 2:1:4 (Placebo:Alirocumab 75/100:Alirocumab 300)</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> • Senkung der LDL-C-Obergrenze für Patienten mit moderatem Risiko, die keine Statintherapie erhalten, auf 160 mg/dl (vorher 190 mg/dl) (Grund: Konsistenz mit der NCEP-ATP III-Leitlinie) • Aufhebung der Obergrenze für LDL-C bei Patienten mit Statintoleranz • Ergänzung der Definition für Statintoleranz gemäß ODYSSEY-Studienprogramm • Ergänzung der Kriterien für moderates, hohes und sehr hohes

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		kardiovaskuläres Risiko <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsfenster wurden auf +/- 3 Tage festgelegt • Ergänzung eines Endpunkts: Anteil der Patienten mit mindestens 50%iger LDL-C-Senkung in Woche 12, 24 und 48
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die ihre LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, d. h. Patienten mit moderatem oder hohem Risiko** und einem LDL-C ≥ 100 mg/dl [2,59 mmol/l] oder Patienten mit sehr hohem Risiko*** und einem LDL-C ≥ 70 mg/dl [1,81 mmol/l]. • Patienten, die keine Statinbehandlung bekommen, müssen ein moderates Risiko und LDL-C-Werte < 160 mg/dl (< 4.14 mmol/l) aufweisen. Patienten mit einer Statinintoleranz* können jedes Risiko zeigen, allerdings müssen unbehandelte statinintolerante Patienten LDL-C-Werte < 160 mg/dl (< 4.14 mmol/l) aufweisen. • Patienten, die eine Statinbehandlung bekommen, werden für mindestens 4 Wochen vor der Screeningvisite mit folgender Dosierung behandelt: Atorvastatin 40 mg oder 80 mg, Rosuvastatin 20 mg oder 40 mg, Simvastatin 80 mg (stabile Dosis für mindestens ein Jahr) oder maximal tolerierte Dosis eines der drei genannten Statine • Unterschriebene Einverständniserklärung <p><u>*Definition der Statinintoleranz:</u> Intoleranz auf mindestens 2 Statine (in der täglichen Einnahme). D. h. Intoleranz auf ein Statin in der niedrigsten täglichen Startdosierung UND Intoleranz auf ein anderes Statin jeglicher Dosierung aufgrund von Skelettmuskel-assoziierte Symptome (dabei andere als durch Belastung oder Trauma hervorgerufene) wie z.B. Schmerz, Schlaflosigkeit, Krämpfe, die während der Statintherapie auftraten oder sich verschlimmerten und bei abgeklungen sind. <u>Beachte:</u> Erwachsene Patienten, die ein Statin nicht täglich (z.B. ein bis dreimal pro Woche) erhalten, jedoch die Definition wie beschrieben bei einer täglichen Gabe erfüllen würden, werden ebenfalls als statinintolerante Patienten gewertet.</p> <p><u>**moderates kardiovaskuläres Risiko</u> ist definiert als zehnjähriges kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko von $\geq 1\%$ und $< 5\%$, basierend auf der Systematic Coronary Risk Estimation (SCORE)</p> <p><u>Hohes kardiovaskuläres Risiko</u> ist definiert als zehnjähriges kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko von $\geq 5\%$ (basierend auf SCORE), moderater chronischer Nierenerkrankung, Typ 1 oder 2 Diabetes Mellitus ohne Endorganschäden oder heterozygote Hypercholesterinämie.</p> <p><u>Sehr hohes kardiovaskuläres Risiko</u> ist definiert als vorangegangene koronare Herzerkrankung, ischämischer Schlaganfall, peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAK), vorübergehende Durchblutungsstörung, Bauchaortenaneurysma, Verschluss der Halsschlagader um $> 50\%$ ohne Symptome, Endarterektomie der Halsschlagader, Stentbehandlung an der Halsschlagader, Nierenarterienstenose, Stentbehandlung an der Nierenarterie, Typ 1 oder 2 Diabetes Mellitus mit Endorganschäden.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Homozygote familiäre Hypercholesterinämie • Einnahme eines anderen Statins als Rosuvastatin, Atorvastatin oder Simvastatin

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Einnahme anderer Fibrate als Fenofibrat innerhalb von sechs Wochen vor der Screening Visite • Keine stabile LMT-Therapie für mindestens vier Wochen und/oder Fenofibrat für mindestens sechs Wochen vor der Screening-Visite und vom Screening bis zur Randomisierung • Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln oder OTC-Arzneimitteln, die die Lipidwerte beeinflussen können, in nicht stabiler Dosis für mindestens vier Wochen vor der Screening-Visite. • Einnahme von Produkten mit rotem Hefereis innerhalb von vier Wochen vor der Screening-Visite und vom Screening bis zur Randomisierung • Unbehandelter Hypothyreose • Durchführung einer Plasmapherese-Behandlung innerhalb von zwei Monaten vor der Screening-Visite oder geplante Plasmapherese innerhalb der Studiendauer • Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris mit Krankenhausaufenthalt, perkutane koronare Intervention (PCI), Koronararterien-Bypass (CAGB), unkontrollierte Herzrhythmusstörung, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Carotis-Revaskularisation, endovaskuläre Verfahren oder operative Eingriffe bei peripheren Gefäßerkrankungen innerhalb von drei Monaten vor der Screening-Visite oder vom Screening bis zur Randomisierung • Geplante PCI, CABG, Carotis-Revaskularisation oder operativer Eingriff bei peripheren Gefäßerkrankungen innerhalb der Studiendauer • Systolischer Blutdruck >160 mmHg oder diastolischer Blutdruck >100 mmHg zum Zeitpunkt des Screenings oder der Randomisierung • Herzversagen des Stadiums III oder IV (nach <i>New York Heart Association</i>) innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn • Vorausgegangene Hirnblutung • Diabetes-Diagnose innerhalb von drei Monaten vor der Randomisierung (Woche 0) oder schlecht eingestellter Diabetes zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Glykohämoglobin A_{1c} [HbA_{1c}] >9%) • Vorausgegangener bariatrischer Eingriff innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn • Gewichtsschwankungen > 5 kg innerhalb von 2 Monaten vor der Screening-Visite • Bekannte <i>loss-of-function</i>-Mutation oder –Polymorphismus von PCSK9 • Einnahme systemischer Kortikosteroide (Ausnahme: Ersatztherapie bei Erkrankungen der Hypophyse oder Nebennieren mit einer stabilen Dosierung für mindestens sechs Wochen vor Randomisierung) • Einnahme einer kontinuierlichen Östrogen- oder Testosteron-Ersatztherapie (Ausnahme: stabile Dosierung für mindestens sechs Wochen vor Screening-Visite und keine geplante Änderung) • Krebserkrankung innerhalb von 5 Jahren vor Studienbeginn (Ausnahmen: adäquat behandeltes Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom oder in situ Zervixkarzinom) • Positiver HIV-Test • Behandlung mit einem anderen experimentellen Arzneimittel als

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Alirocumab innerhalb eines Monats</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die in anderen klinischen Studien mit Alirocumab oder anderen anti-PCSK9-Antikörpern behandelt wurden • Bedingungen, die eine sichere Durchführung der Studie oder die Endpunkterhebung gefährden: schwere systemische Erkrankungen, kurze Lebenserwartung etc. • Fehlende Eignung des Patienten nach Einschätzung des Studienpersonals • Laborbefunde in der Screening-Phase (ohne Laboruntersuchungen bei Randomisierung in Woche 0): positive Tests auf Hepatitis B, Hepatitis C oder Schwangerschaft (inklusive Woche 0); LDL-C >250 mg/dl (6,47 mmol/l); Nüchtern-Triglyzeride >400 mg/dl (>4,52 mmol/l); Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) <30 ml / min / 1,73 m² nach MDRD-Gleichung (berechnet durch Zentrallabor); Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) > 3 x obere Grenze des Normalbereichs; Kreatinphosphokinase (CPK) > 3 x obere Grenze des Normalbereichs; TSH < untere Normgrenze oder > obere Normgrenze • Alle Kontraindikationen für die Hintergrundtherapien • Bekannte Hypersensitivität gegen monoklonale Antikörper oder einen Bestandteil der Arzneimittelzubereitung • Schwangere oder stillende Frauen • Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hoch wirksamen Verhütungsmethoden anwenden, oder bei denen kein Schwangerschaftstest durchgeführt werden kann. (Frauen im gebärfähigen Alter müssen zum Zeitpunkt des Screening und der Randomisierung einen bestätigten negativen Schwangerschaftstest haben. Sie müssen eine wirksame Verhütungsmethode während der gesamten Dauer der Studienbehandlung und 10 Wochen nach der letzten Einnahme von Prüfpräparaten nutzen und wiederholten Schwangerschaftstests bei den Studienvisiten zustimmen. Die angewandten Methoden der Empfängnisverhütung müssen die Kriterien für eine hoch effektive Methode der Empfängnisverhütung gemäß der "Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals (CPMP/ICH/286/95) erfüllen. Bei Frauen nach der Menopause müssen mindestens 12 Monate seit der letzten Menstruation vergangen sein.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde in 97 aktiven Zentren in 8 Ländern durchgeführt.</p> <p>Eine Lenkungsausschuss (<i>Steering Committee</i>) beriet den Sponsor für alle Phase 3-Studien zur LDL-C-Senkung bezüglich wissenschaftlicher und methodischer Fragen, war verantwortlich für alle wissenschaftlichen Fragestellungen während der Studie und prüfte die Empfehlungen des Daten-Monitoring-Komitees.</p> <p>Das Daten-Monitoring-Komitee war verantwortlich für die Patientensicherheit in den Phase 3-Studien zur LDL-C-Senkung. Die Mitglieder des Daten-Monitoring-Komitees prüften Berichte, die von einem unabhängigen Statistiker entblindet wurden, und sprachen Empfehlungen zur Durchführung der Studie mit Blick auf die Sicherheit der Patienten aus.</p> <p>Ein unabhängiges Komitee für klinische Ereignisse, bestehend aus Experten im Bereich der kardiovaskulären Erkrankungen, war</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		verantwortlich für die Definition und Überprüfung der kardiovaskulären Ereignisse und Todesfälle basierend auf verblindeten Daten.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Patienten erhielten im Screening-Zeitraum eine Einzeldosis Placebo s.c. zu Übungszwecken.</p> <p>Alirocumab und Placebo wurden in identischen Fertigspritzen in einem Autoinjektor bereitgestellt und durch Selbstinjektion oder durch eine andere benannte Person verabreicht.</p> <p>Alirocumab: Sterile Lösung mit einer Konzentration von 75 mg/mL oder 150 mg/mL in Histidin, pH 6,0, Polysorbat 20 und Saccharose. Administration durch s.c. Injektion in den Bauch, Oberschenkel oder Oberarm.</p> <p>Placebo: Sterile Lösung aus Histidin, pH 6,0, Polysorbat 20 und Saccharose. Administration durch s.c. Injektion in den Bauch, Oberschenkel oder Oberarm.</p> <p><u>Dosierung und Administration:</u></p> <p>75/150 mg Alirocumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Injektion mit 75 mg sowie eine Placebo-Injektion alle zwei Wochen beginnend in Woche 0; eventuell Dosiserhöhung auf 150 mg alle zwei Wochen basierend auf dem LDL-C-Wert in Woche 8 <p>300 mg Alirocumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zwei Injektionen mit 300 mg Alirocumab (alle 4 Wochen) alternierend mit zwei Injektionen mit Placebo (alle 4 Wochen), so dass alle zwei Wochen zwei Injektionen appliziert werden; eventuell Dosisanpassung auf 150 mg alle zwei Wochen basierend auf dem LDL-C-Wert in Woche 8 <p>Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zwei Injektionen mit Placebo alle zwei Wochen <p>Begleitmedikation: In der Gruppe mit Statinen erhielten alle Patienten ein Statin (Simvastatin, Atorvastatin oder Rosuvastatin) in maximaler oder in maximal verträglicher Dosis.</p> <p>Alle Patienten durften weitere LMT (Ezetimib, Cholestyramin, Colestipol, Colesevelam, Nikotinsäure, Fenofibrat, Omega-3-Fettsäuren (≥1000 mg täglich)) einnehmen.</p> <p>Die LMT durfte während der ersten 24 Wochen des Behandlungszeitraums nicht geändert werden (Ausnahme: außergewöhnliche Umstände wie z.B. Warnung des Zentrallabors aufgrund der Triglyzeridwerte). Nach der 24. Woche durfte die LMT unter bestimmten Umständen modifiziert werden, wie z.B. Warnung des Zentrallabors aufgrund der Triglyzeridwerte oder LDL-C-Werte.</p> <p>Nahrungsergänzungsmittel oder OTC-Präparate, die Lipidwerte beeinflussen können, waren nur erlaubt, wenn sie in einer stabilen Dosis mindestens vier Wochen vor der Screening-Visite (Woche -3), im Screening-Zeitraum und in den ersten 24 Wochen des Behandlungszeitraums eingenommen wurden. Nach der 24. Woche war eine Änderung erlaubt.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre	Primärer Wirksamkeitsendpunkte:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population, basierend auf allen LDL-C-Werten ungeachtet der Fortführung der Behandlung • Prozentuale Änderung des berechneten, gemittelten LDL-C-Werts aus Woche 21 - 24 im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population, basierend auf allen LDL-C-Werten ungeachtet der Fortführung der Behandlung <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der Population mit/ohne Statinbehandlung • Prozentuale Änderung des ApoB-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der Population mit/ohne Statinbehandlung • Prozentuale Änderung des non-HDL-C-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der Population mit/ohne Statinbehandlung • Prozentuale Änderung des Gesamt-Cholesterin-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der Population mit/ohne Statinbehandlung • Prozentuale Änderung des ApoB-, non-HDL-C- und Gesamt-Cholesterin-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der Population mit/ohne Statinbehandlung • Anteil der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <70 mg/dl (1,81 mmol/l) oder Patienten mit moderatem oder hohem kardiovaskulären Risiko, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <100 mg/dl (2,59 mmol/l) nach 24 Wochen erreicht haben in der Population mit/ohne Statinbehandlung • Anteil der Patienten, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <70 mg/dl (1,81 mmol/l) nach 24 Wochen erreicht haben in der Population mit/ohne Statinbehandlung • Anteil der Patienten, die einen berechneten LDL-C-Zielwert <100 mg/dl (2,59 mmol/l) nach 24 Wochen erreicht haben in der Population mit/ohne Statinbehandlung • Prozentuale Änderung des Lp(a)-, HDL-C-, Nüchterntriglyzerid- und ApoA-1-Werts nach 12 und 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der Population mit/ohne Statinbehandlung • Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 48 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der Population mit/ohne Statinbehandlung • Prozentuale Änderung des ApoB-, non-HDL-C- und Gesamt-Cholesterin-Werts nach 48 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der Population mit/ohne Statinbehandlung • Anteil der Patienten, die ihre LDL-C-Zielwerte erreicht haben nach 48 Wochen (Population mit/ohne Statin) • Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$iger Senkung des berechneten LDL-C-Werts nach 12, 24 und 48 Wochen in der Population mit/ohne Statin • Und andere, die oben genannt sind, nach 12 und 48 Wochen <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE, UE die zum

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>dauerhaften Abbruch der Behandlung führen</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE mit Todesfolge • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: allergische Reaktionen, lokale Reaktionen an der Injektionsstelle; neurologische Ereignisse; neurokognitive Ereignisse • Kardiovaskuläre Ereignisse: Myokardinfarkt; ischämischer Schlaganfall; instabile Angina pectoris mit Krankenhausaufenthalt; Herzinsuffizienz mit Krankenhausaufenthalt; koronare Revaskularisation; Tod infolge eines kardiovaskulären Ereignisses • Laborwerte: Urinanalyse, Blutanalyse, hämatologische Analyse, Standard-Blutwerte; Vitalparameter (Blutdruck, Puls); Elektrokardiogramm • Anteil der Patienten mit berechnetem LDL-C < 25 mg/dl (0,65 mmol/l) oder < 15 mg/dl (0,39 mmol/l) bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen • Auftreten von anti-Alirocumab-Antikörpern
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> • Als primäre Analysepopulation wurde initial laut Studienprotokoll die mITT-Population gewählt. In den KRMs wurde allerdings die ITT-Population wie in den anderen zulassungsrelevanten Studien als primäre Analysepopulation gezeigt. • Der primäre Endpunkt wurde um folgenden Punkt ergänzt: „Prozentuale Änderung des berechneten, gemittelten LDL-C-Werts aus Woche 21 - 24 im Vergleich zum Ausgangswert“
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Berechnung der Fallzahl basiert auf zwei Vergleichen von Alirocumab 400 mg alle vier Wochen mit Placebo in Woche 24. Unter Verwendung der Bonferroni Adjustierung für die beiden Vergleiche wurde das Signifikanzniveau auf 0,025 angepasst.</p> <p><u>Population mit Statin:</u> Eine Fallzahl von 39 (Alirocumab 300 mg: Placebo 2:1) hätte eine 95%ige Power, um einen Unterschied in der mittleren prozentualen LDL-C-Senkung von mindestens 35% nachzuweisen mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,025 (unter der Annahme einer Standardabweichung von 25%).</p> <p><u>Population ohne Statin:</u> Eine Fallzahl von 30 (Alirocumab 300 mg: Placebo 2:1) hätte eine 95%ige Power, um einen Unterschied in der mittleren prozentualen LDL-C-Senkung von mindestens 40% nachzuweisen mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,025 (unter der Annahme einer Standardabweichung von 25%).</p> <p>Die Patientenzahl wurde in beiden Studienpopulationen angehoben (Alirocumab 300 mg: 400 Patienten; Placebo: 200 Patienten), um das Sicherheitsprofil in einer großen Population zu untersuchen.</p> <p>Zusätzlich wurden 100 Patienten für eine Behandlung mit Alirocumab 75 mg alle zwei Wochen ergänzt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wurde keine Interimsanalyse geplant oder durchgeführt.</p> <p>Die Auswertung der Studie erfolgte in zwei Teilen: die Hauptanalyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte wurde durchgeführt, als alle randomisierten Patienten Woche 24 der Behandlungsphase beendet hatten (Datenschnitt 24. September 2014), die finale Datenanalyse fand nach Studienende statt und beinhaltet die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte nach Woche 24 und die finale</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Sicherheitsauswertung. Der Sponsor konnte die Studie vorzeitig beenden. Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch wären u.a. Bedenken bezüglich der Effizienz, der Sicherheit oder der Zweckmäßigkeit gewesen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral durch das interaktive Sprachdialogsystem (IVRS, <i>Interactive Voice Response System</i>) bzw. das interaktive Webdialogsystem (IWRS, <i>Interactive Web Response System</i>).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung mittels permutierter Blöcke, Innerhalb der Patientengruppe mit begleitender Statintherapie erfolgte eine Stratifizierung nach kardiovaskulärem Risiko.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Zuteilung per Telefon/Internet (IVRS, IWRS). Geheimhaltung wurde für die Dauer der doppelblinden Behandlungsphase gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrale Erstellung der Randomisierungsliste und Zuteilung der Patienten.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der	Alirocumab und Alirocumab-Placebo wurden in identisch aussehenden Autoinjektoren bereitgestellt und identisch verblindet verpackt. Die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Ähnlichkeit von Interventionen	Packungen waren mit einer computergenerierten Nummer versehen, die dem Prüfarzt zum Zeitpunkt der Randomisierung bekannt gegeben wurde.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Population zur Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ITT (<i>intention-to-treat</i>)-Population: alle randomisierten Patienten, für die der LDL-C-Ausgangswert und mindestens ein LDL-C-Wert innerhalb der definierten Analysefenster bis Woche 24 bestimmt wurde, unabhängig davon, ob die Patienten eine Behandlung erhalten haben. Patienten wurden ausgewertet wie randomisiert. mITT (<i>modified intention-to-treat</i>)-Population: alle randomisierten Patienten, für die der LDL-C-Ausgangswert und mindestens ein LDL-C-Wert innerhalb der definierten Analysefenster bis Woche 24 bestimmt wurde und die zum Zeitpunkt der Messung mit der Studienintervention (Alirocumab oder Placebo) behandelt wurden. Bei Abbruch der Intervention galt der Behandlungszeitraum bis 21 Tage nach der letzten Injektion. Patienten wurden ausgewertet wie randomisiert. <p>Population zur Auswertung der Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention (Alirocumab oder Placebo) erhalten haben. Patienten wurden ausgewertet wie behandelt. <p>Statistische Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte: Primäre und sekundäre Endpunkte wurden in der ITT und mITT-Population ausgewertet. Es wurde getrennte Auswertungen für die Patienten mit und ohne begleitende Statintherapie vorgenommen.</p> <p>Primäre Endpunkte: Die prozentuale Änderung des berechneten LDL-C im Vergleich zum Ausgangswert wurde mittels MMRM (<i>mixed effect model with repeated measures</i>)-Methode in SAS[®] analysiert. Das Modell enthielt als feste Effekte Behandlung und Zeitpunkt (Woche 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 21, 22, 23, 24), den Interaktionsterm Behandlung*Zeitpunkt sowie die stetigen festen Kovariaten LDL-C Ausgangswert und Ausgangswert*Zeitpunkt. Das Modell liefert nach Ausgangswert adjustierte geschätzte <i>least square</i>-Mittelwerte (LSM) bei Woche 24 für alle Behandlungsgruppen mit den jeweiligen Standardfehlern (SE) und 95 % KI.</p> <p>Hypothese: μ_0 und μ_1 sind die Mittelwerte der prozentualen Senkung des berechneten LDL-C nach 24 Wochen in der Placebo- und 300mg-Alirocumab-Gruppe. Folgende Hypothese sollte getestet werden: $H_0: \mu_0 = \mu_1$ versus $H_1: \mu_0 \neq \mu_1$</p> <p>Sekundäre Endpunkte: Stetige, normalverteilte Endpunkte wurden mittels MMRM-Modell analog zum primären Endpunkt ausgewertet. Stetige, nicht-normalverteilte Endpunkte (Lipide: TG und LP(a)) wurden mittels eines multiplen Imputationsansatzes zum Umgang mit fehlenden Daten ausgewertet. Die prozentuale Veränderung vom Ausgangswert zu einem bestimmten Zeitpunkt wurde von beobachteten und imputierten Lipid-Werten zu diesem Zeitpunkt bestimmt. Nach multipler Imputation wurde ein robustes Regressionsmodell mit M-Schätzung für den zu interessierenden Endpunkt und mit Behandlungsgruppe,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Randomisierungsstrata und entsprechendem Ausgangswert als Effekte im Modell verwendet, um Behandlungseffekte zu vergleichen. Die kombinierten Mittelwertschätzungen für beide Behandlungsgruppen sowie die Differenzen dieser Schätzungen und die entsprechenden Standardfehler (SEs), 95% Konfidenzintervalle und p-Werte wurden bestimmt.</p> <p>Binäre Endpunkte wurden ebenfalls mittels eines multiplen Imputationsansatzes für fehlende Daten ausgewertet. Binäre Endpunkte zu bestimmten Zeitpunkten wurden basierend auf beobachteten und imputierten Lipidwerten zu diesen Zeitpunkten bestimmt. Multiple Imputation mit anschließender stratifizierter logistischer Regression mit Behandlungsgruppe als Haupteffekt und Ausgangswert als Kovariate, stratifiziert gemäß Randomisierungsstrata, wurde verwendet, um die Behandlungsgruppen mit begleitender Statintherapie zu vergleichen. Multiple Imputation mit anschließender logistischer Regression wurde verwendet, um die Behandlungsgruppen ohne begleitende Statintherapie zu vergleichen. Kombinierte Schätzungen von Odds Ratio (OR) gegen die Komparatoren, 95% Konfidenzintervall und p-Wert wurden bestimmt. Wenn logistische Regression nicht möglich war (z.B. null Responder in einem Behandlungsarm), wurden fehlende Werte mittels LOCF (<i>last observation carried forward</i>)-Ansatz kalkuliert und ein Modell der exakten bedingten logistischen Regression angewandt.</p> <p>Die sekundären Endpunkte wurden in einer hierarchischen Rangfolge ausgewertet.</p> <p>Statistische Auswertung der Sicherheitsendpunkte: Es erfolgte eine deskriptive Zusammenfassung der Sicherheitsendpunkte pro Behandlungsarm ohne formale Signifikanztests. Der für die Sicherheitsauswertung relevante Zeitraum reichte von der ersten bis zur letzten Verabreichung der Studienintervention (Alirocumab oder aktive Kontrollen) plus 70 Tage (10 Wochen).</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen: keine Angaben im Studienprotokoll und den Key Results Memos (zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lag noch kein Studienbericht vor)</p> <p>Sensitivitätsanalysen: keine Angaben im Studienprotokoll und den Key Results Memos (zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lag noch kein Studienbericht vor)</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante	<p>Patienten mit Statin: a) Alirocumab 75/150: n=78, Alirocumab 300: n=312; Placebo: n=157 b) Alirocumab 75/150: n=78, Alirocumab 300: n=312; Placebo: n=157 c) Alirocumab 75/150: n=76, Alirocumab 300: n=308; Placebo: n=156</p> <p>Patienten ohne Statin: a) Alirocumab 75/150: n=37, Alirocumab 300: n=146; Placebo: n=73 b) Alirocumab 75/150: n=37, Alirocumab 300: n=146; Placebo: n=72 c) Alirocumab 75/150: n=37, Alirocumab 300: n=144; Placebo: n=71</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Insgesamt wurden 1491 Patienten gescreent. Davon erfüllten 688 Patienten die Einschlusskriterien nicht und 803 Patienten (256 Patienten ohne Statin; 547 Patienten mit Statin) wurden randomisiert.</p> <p>Patienten mit Statin</p> <p>ITT-Population Insgesamt 7 der randomisierten Patienten wurden ausgeschlossen, da innerhalb der Analysefenster bis Woche 24 kein LDL-C-Wert vorlag.</p> <p>mITT-Population Insgesamt 19 der randomisierten Patienten wurden ausgeschlossen, da innerhalb der Analysefenster bis Woche 24 kein LDL-C-Wert vorlag, der unter Behandlung bestimmt wurde.</p> <p>Studienabbrüche: siehe Flow Chart</p> <p>Patienten ohne Statin</p> <p>ITT-Population Insgesamt 4 der randomisierten Patienten wurden ausgeschlossen, da innerhalb der Analysefenster bis Woche 24 kein LDL-C-Wert vorlag.</p> <p>mITT-Population Insgesamt 8 der randomisierten Patienten wurden ausgeschlossen, da innerhalb der Analysefenster bis Woche 24 kein LDL-C-Wert vorlag, der unter Behandlung bestimmt wurde.</p> <p>Studienabbrüche: siehe Flow Chart</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	September 2013 – Mai 2015 (Zeitpunkt der Aufnahme des ersten Probanden – Zeitpunkt der letzten Visite des letzten Probanden)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
a: nach CONSORT 2010.		

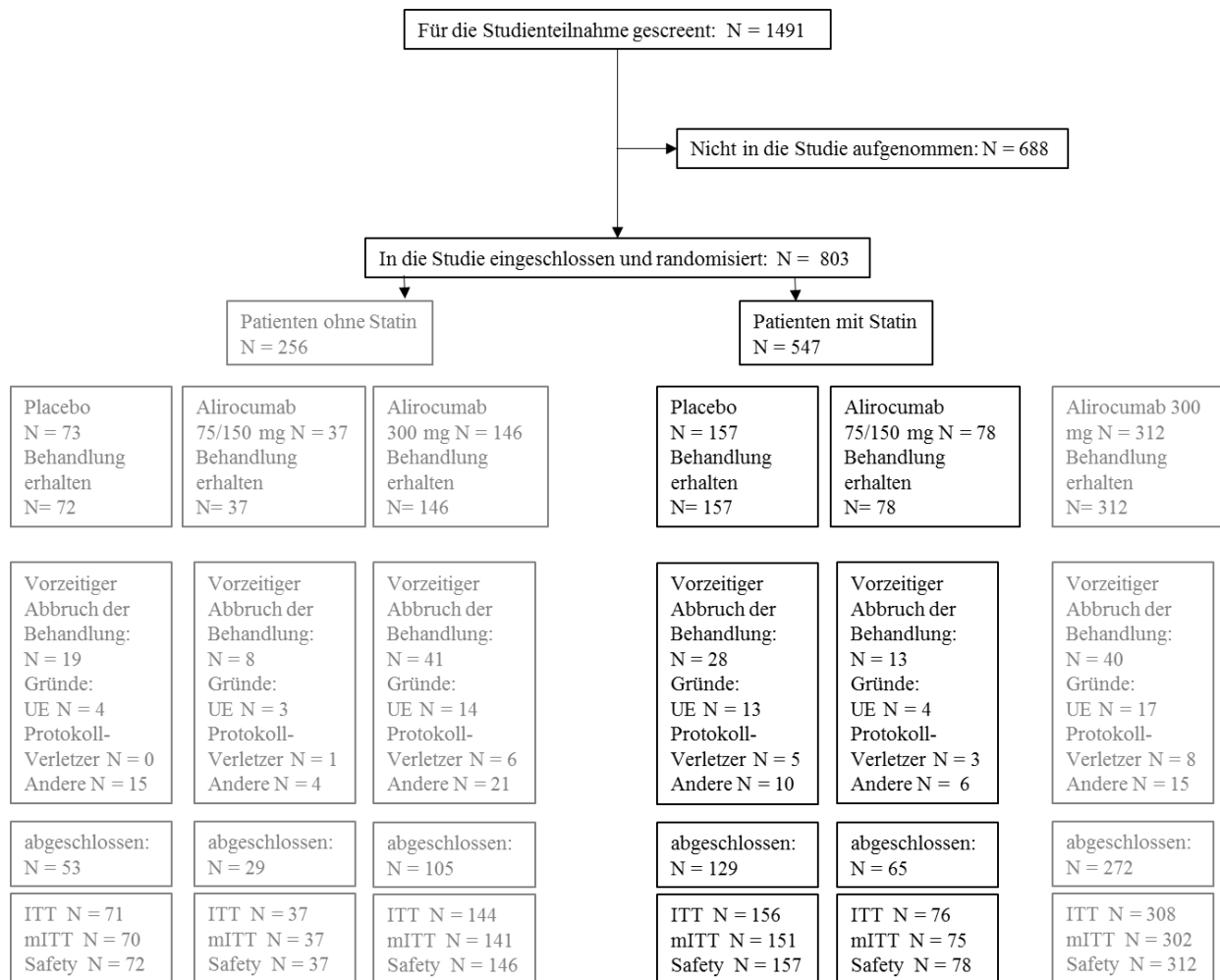


Abbildung 4-44: Patientenfluss der Studie ODYSSEY CHOICE I

Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Tabelle 4-134 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ODYSSEY CHOICE I

Studie: _____**ODYSSEY CHOICE I**_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Manvelian G (2013): clinical study protocol - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of an Every Four Weeks Treatment Regimen of Alirocumab in Patients with Primary Hypercholesterolemia (ODYSSEY CHOICE I)	Studienprotokoll CHOICE I
Spring S (2014): FIRST STEP ANALYSIS KEY RESULTS MEMO: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of an Every Four Weeks Treatment Regimen of REGN727 in Patients with Primary Hypercholesterolemia (R727-CL-1308)	KRM der First-Step Auswertung
Dill L (2015): Final ANALYSIS KEY RESULTS MEMO: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of an Every Four Weeks Treatment Regimen of REGN727 in Patients with Primary Hypercholesterolemia (R727-CL-1308)	KRM der finalen Auswertung

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

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Die Patienten wurden jeweils im Verhältnis 2:1:4 der Behandlung mit Placebo, 75 mg Alirocumab und 300 mg Alirocumab zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte mittels permutierter Blöcke, stratifiziert nach kardiovaskulärem Risiko.

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

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

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

2.

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

ja unklar nein

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

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

ja unklar nein

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

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden Personen waren verblindet. Alirocumab und Alirocumab-Placebo wurden in identisch aussehenden Autoinjektoren bereitgestellt und identisch verblindet verpackt. Die Patienten und das Studienpersonal hatten bis zum Ende der Studie keinen Zugang zur

Randomisierungsliste (Ausnahme: Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, dass das Aufheben der Verblindung notwendig macht).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

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

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _ Änderung des LDL-C-Werts _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

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

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: _ Unerwünschte Ereignisse _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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