

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Volanesorsen (Waylivra®)

Akcea Therapeutics Germany GmbH

Modul 4 A

Familiäres Chylomikronämiesyndrom

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 12.08.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	14
Abkürzungsverzeichnis	15
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	18
4.2 Methodik	34
4.2.1 Fragestellung	34
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	37
4.2.3 Informationsbeschaffung	40
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	40
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	40
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	41
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	43
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	43
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	45
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	45
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	45
4.2.5.3 Meta-Analysen	56
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	57
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	59
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	63
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	65
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	65
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	67
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	68
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	70
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	79
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	80
4.3.1.3.1 Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – RCT	81
4.3.1.3.1.1 Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte – RCT	81
4.3.1.3.1.2 Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen – RCT	92
4.3.1.3.1.3 Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden – RCT ..	100

4.3.1.3.1.4	Veränderung des Gesundheitszustands anhand der visuellen Analogskala (VAS) des <i>EuroQol-5 Dimension</i> (EQ-5D) <i>Questionnaire</i> – RCT.....	107
4.3.1.3.1.5	Veränderung der Lebensqualität anhand des <i>Short Form</i> (36) <i>Health Survey</i> (SF-36) – RCT	111
4.3.1.3.1.6	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	122
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	142
4.3.1.3.2.1	Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte	144
4.3.1.3.2.2	Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen	154
4.3.1.3.2.3	Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden.....	158
4.3.1.3.2.4	Veränderung des Gesundheitszustands anhand der visuellen Analogskala (VAS) des <i>EuroQol-5 Dimension</i> (EQ-5D) <i>Questionnaire</i>	160
4.3.1.3.2.5	Veränderung der Lebensqualität anhand des <i>Short Form</i> (36) <i>Health Survey</i> (SF-36)	162
4.3.1.3.2.6	Unerwünschte Ereignisse	186
4.3.1.3.2.7	Meta-Analysen der Subgruppenanalysen	190
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	191
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	196
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	196
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	196
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	197
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	197
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	197
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	200
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	200
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	200
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	201
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	201
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	201
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	203
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	203
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	203
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	203
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	205
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	206
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten	207
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	209
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	209
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	223
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	225
4.3.2.3.3.1	Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte – weitere Untersuchungen	226

4.3.2.3.3.2	Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen – weitere Untersuchungen	249
4.3.2.3.3.3	Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden – weitere Untersuchungen	257
4.3.2.3.3.4	Veränderung des Gesundheitszustands anhand der visuellen Analogskala (VAS) des <i>EuroQol-5 Dimension (EQ-5D) Questionnaire</i> – weitere Untersuchungen	262
4.3.2.3.3.5	Veränderung der Lebensqualität anhand des <i>Short Form (36) Health Survey (SF-36)</i> – weitere Untersuchungen	267
4.3.2.3.3.6	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	281
4.3.2.3.3.7	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	328
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	328
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	332
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	332
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	333
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	343
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	343
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	343
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	343
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	344
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	344
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	346
4.7	Referenzliste.....	346
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		354
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		361
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		366
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		367
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		373
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		422

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	27
Tabelle 4-2: Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte	30
Tabelle 4-3: Einschlusskriterien für RCT-Studien mit Volanesorsen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FCS	38
Tabelle 4-4: Ausschlusskriterien für RCT-Studien mit Volanesorsen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FCS	39
Tabelle 4-5: Einschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Volanesorsen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FCS.....	39
Tabelle 4-6: Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Volanesorsen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FCS.....	40
Tabelle 4-7: Patientenrelevante Endpunkte zur Nutzenbewertung von Volanesorsen	47
Tabelle 4-8: Definition der verschiedenen Analyse-Populationen	58
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-16: Wesentliche Basiswerte und Krankengeschichte der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-17: Begleitend eingenommene Arzneimittel zur Lipidsenkung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-20: Operationalisierung von „Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“	82
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83

Tabelle 4-22: Ergebnisse für „Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – prozentuale Veränderung	84
Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – absolute Veränderung	86
Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen für absolute Schwellenwerte	88
Tabelle 4-25: Ergebnisse für „Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen für prozentuale Reduktion	90
Tabelle 4-26: Operationalisierung von „Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen“	93
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Veränderung des Durchschnitts der maximalen Intensität im Vergleich zum Basiswert bei Patienten mit patientenberichteten abdominalen Schmerzen während des Screenings und Woche 1 der Studie.....	97
Tabelle 4-30: Operationalisierung von „Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden“	101
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeit während der Behandlungsphase und jährliche Rate.....	104
Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl der Patienten und Ereignisse während der verschiedenen Studienphasen.....	105
Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeit behandlungsassoziierter Ereignisse bei Patienten mit multiplen Ereignissen in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung.....	106
Tabelle 4-35: Operationalisierung von „Veränderung des Gesundheitszustands anhand der visuellen Analogskala (VAS) des <i>EuroQol-5 Dimension (EQ-5D) Questionnaire</i> “	108
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung des Gesundheitszustands anhand der visuellen Analogskala (VAS) des <i>EuroQol-5 Dimension (EQ-5D) Questionnaire</i> “ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Veränderung des Gesundheitszustands anhand der visuellen Analogskala (VAS) des <i>EuroQol-5 Dimension (EQ-5D) Questionnaire</i> “ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110

Tabelle 4-38: Operationalisierung von „Veränderung der Lebensqualität anhand des <i>Short Form (36) Health Survey (SF-36)</i> “	112
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der Lebensqualität anhand des <i>Short Form (36) Health Survey (SF-36)</i> “ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Veränderung der Lebensqualität anhand des <i>Short Form (36) Health Survey (SF-36)</i> “ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Veränderung der Lebensqualität anhand des <i>Short Form (36) Health Survey (SF-36)</i> “ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen.....	119
Tabelle 4-42: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“	123
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Übersicht Gesamtraten	128
Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Übersicht Gesamtraten, Sensitivitätsanalyse	130
Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse (<i>Preferred Terms</i>), die bei mehr als 10 % der Patienten der Volanesorsen-Gruppe auftraten (ausgeschlossen sind unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle, siehe Tabelle 4-51).....	131
Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und <i>Preferred Terms</i>).....	132
Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (SOC und <i>Preferred Terms</i>).....	133
Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Reduktion der Thrombozytenzahl (<i>baseline</i>)	134
Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle (<i>Preferred Terms</i>).....	136
Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle, die bei mehr als 10 % der Patienten der Volanesorsen-Gruppe auftraten (<i>Preferred Terms</i>)	138
Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Grippeähnliche Reaktionen	138
Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Blutungen.....	139
Tabelle 4-54: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „Prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“	144

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$)	145
Tabelle 4-56: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „absolute Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“ (ergänzen).....	146
Tabelle 4-57: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „Responderanalysen der Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte – absolute Schwellenwerte“	147
Tabelle 4-58: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „Responderanalysen der Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte – prozentuale Reduktion“	149
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Responderanalysen der Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte – prozentuale Reduktion“ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$)	152
Tabelle 4-60: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „Durchschnitt der maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen – NOCB-Imputation“ ..	154
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Durchschnitt der maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen – NOCB-Imputation“ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$)	155
Tabelle 4-62: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „Durchschnitt der maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen – Imputation fehlender Werte mit 0“	156
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Durchschnitt der maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen – Imputation fehlender Werte mit 0“ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$).....	157
Tabelle 4-64: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden“ (ergänzen).....	158
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Jährliche Rate unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden während der Behandlungsphase“ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$)	159
Tabelle 4-66: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „Veränderung des Gesundheitszustands anhand der visuellen Analogskala (VAS) des <i>EuroQol-5 Dimension (EQ-5D) Questionnaire</i> “	160
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Veränderung des Gesundheitszustands anhand der visuellen Analogskala (VAS) des <i>EuroQol-5 Dimension (EQ-5D) Questionnaire</i> “ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$).....	161
Tabelle 4-68: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für „Veränderung der Lebensqualität anhand des <i>Short Form (36) Health Survey (SF-36)</i> “	162
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Veränderung der Lebensqualität anhand des <i>Short Form (36) Health Survey (SF-36)</i> “ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$).....	166
Tabelle 4-70: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für „Responderanalysen der Veränderung der Lebensqualität anhand des <i>Short Form (36) Health Survey (SF-36)</i> “	177

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Veränderung der Lebensqualität anhand des Short Form (36) Health Survey (SF-36) – Responderanalysen“ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$)	182
Tabelle 4-72: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse“ – Übersicht Gesamtraten.....	186
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Unerwünschte Ereignisse“ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$)	187
Tabelle 4-74: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse – Reduktion der Thrombozytenzahl“	188
Tabelle 4-75: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse – Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle“	189
Tabelle 4-76: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse – Blutungen“	190
Tabelle 4-77: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	197
Tabelle 4-78: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	198
Tabelle 4-79: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	198
Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	199
Tabelle 4-81: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	199
Tabelle 4-82: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	201
Tabelle 4-83: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	202
Tabelle 4-84: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	202
Tabelle 4-85: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers zur Darstellung weiterer Untersuchungen.....	204
Tabelle 4-86: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	204
Tabelle 4-87: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	207
Tabelle 4-88: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	208
Tabelle 4-89: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	210
Tabelle 4-90: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	212
Tabelle 4-91: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	213

Tabelle 4-92: Wesentliche Basiswerte der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	215
Tabelle 4-93: Begleitend eingenommene Arzneimittel zur Lipidsenkung – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	218
Tabelle 4-94: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	224
Tabelle 4-95: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	225
Tabelle 4-96: Operationalisierung von „Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“ – weitere Untersuchungen	226
Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	228
Tabelle 4-98: Ergebnisse für „Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“ aus weiteren Untersuchungen (COMPASS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – prozentuale Veränderung	229
Tabelle 4-99: Ergebnisse für „Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“ aus weiteren Untersuchungen (COMPASS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – absolute Veränderung	232
Tabelle 4-100: Ergebnisse für „Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“ aus weiteren Untersuchungen (COMPASS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalyse für absolute Schwellenwerte	235
Tabelle 4-101: Ergebnisse für „Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“ aus weiteren Untersuchungen (COMPASS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalyse für prozentuale Reduktion	237
Tabelle 4-102: Ergebnisse für „Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“ aus weiteren Untersuchungen (APPROACH OLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – prozentuale und absolute Veränderung	239
Tabelle 4-103: Ergebnisse für „Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“ aus weiteren Untersuchungen (APPROACH OLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen für absolute Schwellenwerte	243
Tabelle 4-104: Ergebnisse für „Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“ aus weiteren Untersuchungen (APPROACH OLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen für prozentuale Reduktion	245
Tabelle 4-105: Operationalisierung von „Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen“ – weitere Untersuchungen	250
Tabelle 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	251
Tabelle 4-107: Ergebnisse für „Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen“ aus weiteren Untersuchungen (APPROACH OLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	252

Tabelle 4-108: Operationalisierung von „Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden“ – weitere Untersuchungen	258
Tabelle 4-109: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	260
Tabelle 4-110: Ergebnisse für „Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden“ aus weiteren Untersuchungen (APPROACH OLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	261
Tabelle 4-111: Operationalisierung von „Veränderung des Gesundheitszustands anhand der visuellen Analogskala (VAS) des <i>EuroQol-5 Dimension (EQ-5D) Questionnaire</i> “ – weitere Untersuchungen	263
Tabelle 4-112: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung des Gesundheitszustands anhand der visuellen Analogskala (VAS) des <i>EuroQol-5 Dimension (EQ-5D) Questionnaire</i> “ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	264
Tabelle 4-113: Ergebnisse für „Veränderung des Gesundheitszustands anhand der visuellen Analogskala (VAS) des <i>EuroQol-5 Dimension (EQ-5D) Questionnaire</i> “ aus weiteren Untersuchungen (APPROACH OLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	265
Tabelle 4-114: Operationalisierung von „Veränderung der Lebensqualität anhand des <i>Short Form (36) Health Survey (SF-36)</i> “ – weitere Untersuchungen.....	268
Tabelle 4-115: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der Lebensqualität anhand des <i>Short Form (36) Health Survey (SF-36)</i> “ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	269
Tabelle 4-116: Ergebnisse für „Veränderung der Lebensqualität anhand des <i>Short Form (36) Health Survey (SF-36)</i> “ aus weiteren Untersuchungen (APPROACH OLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	270
Tabelle 4-117: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ – weitere Untersuchungen.....	282
Tabelle 4-118: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	290
Tabelle 4-119: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen (COMPASS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Übersicht	291
Tabelle 4-120: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen (COMPASS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse (<i>Preferred Terms</i>), die bei ≥ 10 % der Patienten der Volanesorsen-Gruppe auftraten (ausgeschlossen sind unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle, siehe Tabelle 4-126)	295
Tabelle 4-121: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen (COMPASS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und <i>Preferred Terms</i>)	296
Tabelle 4-122: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen (COMPASS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (SOC und <i>Preferred Terms</i>)	297

Tabelle 4-123: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen (COMPASS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden.....	300
Tabelle 4-124: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen (COMPASS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Thrombozytenzahl während der Studienphase.....	301
Tabelle 4-125: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen (COMPASS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle (<i>Preferred Terms</i>)	302
Tabelle 4-126: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen (COMPASS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle (<i>Preferred Terms</i>)	304
Tabelle 4-127: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen (COMPASS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Grippeähnliche Reaktionen	305
Tabelle 4-128: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen (COMPASS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Blutungen	306
Tabelle 4-129: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen (APPROACH OLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Übersicht.....	309
Tabelle 4-130: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen (APPROACH OLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse (<i>Preferred Terms</i>), die bei > 10 % der Patienten auftraten (ausgeschlossen sind unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle, siehe Tabelle 4-135).....	311
Tabelle 4-131: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen (APPROACH OLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und <i>Preferred Terms</i>)	312
Tabelle 4-132: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen (APPROACH OLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (SOC und <i>Preferred Terms</i>)	314
Tabelle 4-133: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen (APPROACH OLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Thrombozytenzahl während der Studienphase	317
Tabelle 4-134: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen (APPROACH OLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle (<i>Preferred Terms</i>)	319
Tabelle 4-135: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen (APPROACH OLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle (<i>Preferred Terms</i>)	321
Tabelle 4-136: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen (APPROACH OLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Grippeähnliche Reaktionen..	323
Tabelle 4-137: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen (APPROACH OLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Blutungen.....	325
Tabelle 4-138: Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens anhand der standardisierten Mittelwertdifferenz in Form des Hedges‘ g	335

Tabelle 4-139: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	335
Tabelle 4-140: Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte	339
Tabelle 4-141: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	343
Tabelle 4-142: Liste der dargestellten Studien.....	346
Tabelle 4-143: Dokumentation der Suchstrategie für RCT-Studien mit Volanesorsen (Waylivra®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FCS in EMBASE.....	355
Tabelle 4-144: Dokumentation der Suchstrategie für RCT-Studien mit Volanesorsen (Waylivra®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FCS in MEDLINE.....	356
Tabelle 4-145: Dokumentation der Suchstrategie für RCT-Studien mit Volanesorsen (Waylivra®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FCS in Cochrane	357
Tabelle 4-146: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Volanesorsen (Waylivra®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FCS in EMBASE.....	358
Tabelle 4-147: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Volanesorsen (Waylivra®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FCS in MEDLINE.....	359
Tabelle 4-148: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Volanesorsen (Waylivra®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FCS in Cochrane.....	360
Tabelle 4-149: Dokumentation der Suchstrategie für RCT-Studien mit Volanesorsen (Waylivra®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FCS in clinicaltrials.gov	361
Tabelle 4-150: Dokumentation der Suchstrategie für RCT-Studien mit Volanesorsen (Waylivra®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FCS in dem <i>EU Clinical Trials Register</i>	362
Tabelle 4-151: Dokumentation der Suchstrategie für RCT-Studien mit Volanesorsen (Waylivra®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FCS mittels der <i>WHO International Clinical Trials Registry Platform</i>	362
Tabelle 4-152: Dokumentation der Suchstrategie für RCT-Studien mit Volanesorsen (Waylivra®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FCS in PharmNet.Bund	363
Tabelle 4-153: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Volanesorsen (Waylivra®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FCS in clinicaltrials.gov	363
Tabelle 4-154: Dokumentation der Suchstrategie für RCT-Studien mit Volanesorsen (Waylivra®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FCS in dem <i>EU Clinical Trials Register</i>	364
Tabelle 4-155: Dokumentation der Suchstrategie für RCT-Studien mit Volanesorsen (Waylivra®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FCS mittels der <i>WHO International Clinical Trials Registry Platform</i>	364
Tabelle 4-156: Dokumentation der Suchstrategie für RCT-Studien mit Volanesorsen (Waylivra®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FCS in PharmNet.Bund	365

Tabelle 4-157: Liste der bei der Suche nach RCT-Studien (Anhang 4-A1) identifizierten, aber nach Sichtung des Volltextes ausgeschlossenen Treffer (siehe Tabelle 4-4).....	366
Tabelle 4-158: Liste der bei der Suche nach weiteren Untersuchungen (Anhang 4-A4) identifizierten, aber nach Sichtung des Volltextes ausgeschlossenen Treffer (siehe Tabelle 4-6)	366
Tabelle 4-159: Suche in Studienregistern nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Liste der ausgeschlossenen Studien	367
Tabelle 4-160: Suche in Studienregistern nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Liste der ausgeschlossenen Studien.....	369
Tabelle 4-161 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie APPROACH.....	374
Tabelle 4-162 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie COMPASS	395
Tabelle 4-163 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie APPROACH OLE ..	411
Tabelle 4-164 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie APPROACH.....	423
Tabelle 4-165 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie COMPASS	432
Tabelle 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie APPROACH OLE	437

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Volanesorsen im Anwendungsgebiet FCS.....	68
Abbildung 4-2: Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während verschiedener Behandlungszeiträume bei Patienten mit abdominalen Schmerzen während des Screenings und Woche 1 der Studie.....	99
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	206
Abbildung 4-4: Patientenfluss der Studie APPROACH gemäß CONSORT.....	394
Abbildung 4-5: Patientenfluss der Studie COMPASS gemäß CONSORT.....	410
Abbildung 4-6: Patientenfluss der Studie APPROACH OLE gemäß TREND (Datenschnitt vom 06.01.2017).....	421
Abbildung 4-7: Patientenfluss der Studie APPROACH OLE gemäß TREND (Datenschnitt vom 20.06.2018).....	421

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (<i>Adverse Event of Special Interest</i>)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance
ARD	Absolute Risikodifferenz
ASO	Antisense-Oligonukleotid
BMI	Body Mass Index
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQol-5 Dimension
EU-CTR	EU Clinical Trial Register
FAS	Full Analysis Set
FCS	Familiäres Chylomikronämiesyndrom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intent-To-Treat
IXRS	Interactive Voice/Web-Response System
KI	Konfidenzintervall
LPL	Lipoproteinlipase
LPLD	Lipoproteinlipasedefizienz
LS	Least Square
LSM	Least Square Mean
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events

MCS	Psychische Summenskala (<i>Mental Component Summary</i>)
MID	Minimal Important Difference
MTC	Mixed Treatment Comparison
N/A	Nicht anwendbar
NB	Nicht bestimmbar
NC	Nicht berechnet
NOCB	Next Observation Carried Back
NRS	Numerische Rating-Skala
OLE	Open Label Extension
OR	Odds Ratio
PAC	Pancreatitis Adjudication Committee
PCS	Körperliche Summenskala (<i>Physical Component Summary</i>)
PPS	Per-Protocol Set
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SF-36	Short Form (36) Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (<i>Summary of Product Characteristics</i>)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UK	Vereinigtes Königreich
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization

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 hier vorliegende Dossier dient der Darstellung des Zusatznutzens von Volanesorsen (Waylivra®), das zugelassen ist für die unterstützende Behandlung neben einer Diät bei erwachsenen Patienten mit genetisch bestätigtem familiären Chylomikronämiesyndrom (FCS) und einem hohen Risiko für Pankreatitis, bei denen das Ansprechen auf eine Diät und eine triglyzeridsenkende Therapie unzureichend war [1-3].

Bei Volanesorsen handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V; der medizinische Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und den medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Gemäß dem 5. Kapitel § 12 der Verfo des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ist für ein solches Arzneimittel lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen nachzuweisen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Volanesorsen wird gegenüber dem in der pivotalen *Randomized Controlled Trial* (RCT)-Studie APPROACH verwendeten Komparator Placebo beurteilt. APPROACH ist die erste in der Indikation FCS durchgeführte RCT-Studie der Phase III. Bei dieser Studie mussten die Patienten entsprechend der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (*Summary of Product Characteristics*, SmPC) [1-3] eine fettarme Diät einhalten und Alkohol vermeiden und wurden zudem in beiden Studienarmen im Bedarfsfall symptomatisch behandelt (Best-Supportive-Care). Neben der diätstabilisierenden Run-in-Phase von mindestens sechs Wochen zu Beginn der Studie wurde die Einhaltung der Einschränkungen bezüglich Diät und Alkohol durch regelmäßige Beratungsgespräche während der gesamten Studiendauer unterstützt.

Die dem Dossier zugrundeliegende Fragestellung lautet: Wie ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Volanesorsen bei erwachsenen Patienten mit FCS in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte, die in RCT-Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen erhoben wurden?

Datenquellen

Die Nutzenbewertung von Volanesorsen basiert auf der pivotalen Phase III-Studie APPROACH, einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen Studie im Parallelgruppendesign mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen. Bei dieser Studie mussten die FCS-Patienten entsprechend der SmPC [1-3] eine fettarme Diät von ≤ 20 g Fett pro Tag einhalten und Alkohol vermeiden und wurden zudem in beiden Studienarmen im Bedarfsfall symptomatisch behandelt (Best-Supportive-Care). Neben der diätstabilisierenden Run-in-Phase von mindestens sechs Wochen zu Beginn der Studie wurde die Einhaltung der Einschränkungen bezüglich Diät und Alkohol durch regelmäßige Beratungsgespräche während der gesamten Studiendauer unterstützt. Dieses Studiendesign ist dem G-BA nach

plausibel und geeignet zur Umsetzung der von ihm im Falle der Überschreitung der Umsatzgrenze festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie „Best-Supportive-Care“ [4].

Ergänzend werden in diesem Dossier als weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel zwei supportive Phase III-Studien COMPASS und APPROACH OLE dargestellt. Bei der *Open Label Extension* (OLE)-Studie APPROACH OLE handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie, und die Studie COMPASS ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie im Parallelgruppendesign, bei der eine kleine Teilpopulation dem Anwendungsgebiet FCS entspricht.

Um die Vollständigkeit des Studienpools für RCT-Studien und weitere Untersuchungen sicherzustellen, wurde eine bibliographische Literaturrecherche sowie eine Recherche in Studienregistern nach Studien mit Volanesorsen als Prüfintervention im Anwendungsgebiet FCS durchgeführt. Bei der bibliographischen Literaturrecherche wurden unter Berücksichtigung der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien keine weiteren relevanten Treffer identifiziert. Auch die Recherche in Studienregistern ergab keine weiteren relevanten Treffer zur Ergänzung des oben beschriebenen Studienpools. Die Publikation zur Studie APPROACH wurde in einer Handsuche kurz vor Einreichung des Dossiers identifiziert [5].

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Der hier zugrundeliegenden Fragestellung folgend wurden Interventionsstudien eingeschlossen, die ganz oder teilweise mit der Prüfintervention Volanesorsen in dem Anwendungsgebiet FCS mit erwachsenen Patienten durchgeführt wurden. Zudem wurden nur solche Studien eingeschlossen, für die mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt erhoben wurden. Dazu zählen insbesondere die in Abschnitt 4.2.1 aufgelisteten Endpunkte. Da es sich bei FCS um eine chronische genetisch bedingte Erkrankung handelt, mussten relevante Studien eine Behandlungsdauer in den Studien von mindestens 24 Wochen aufweisen. Für RCT-Studien war darüber hinaus ein randomisiertes und kontrolliertes Studiendesign gefordert, die Einschlusskriterien bezüglich der Patientenpopulation und der Intervention wurden als erfüllt definiert, wenn diese in der zu bewertenden Studie auf mindestens 80 % der Patienten zutraf. Eine entsprechende Übersicht dieser Einschlusskriterien findet sich in der Tabelle 4-3 bzw. Tabelle 4-5.

Ausgeschlossen wurden Studien, die diese Einschlusskriterien nicht erfüllten oder für die weder Volltextpublikationen noch Studienberichte in deutscher oder englischer Sprache vorlagen. Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen wurden ebenfalls ausgeschlossen. Eine Übersicht aller Ausschlusskriterien findet sich in der Tabelle 4-4 bzw. Tabelle 4-6.

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

Um die Aussagekraft der in diesem Dossier vorgelegten Nachweise zu bewerten, wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene (Abschnitt 4.3.1.2.2 und 4.3.2.3.2.2) und im

Anschluss auf Ebene der patientenrelevanten Endpunkte (Abschnitt 4.3.1.3.1 und 4.3.2.3.3) beschrieben und darüber hinaus in Anhang 4-F dokumentiert. Zudem wurden detaillierte Angaben zu Design und Methodik der hier dargestellten Studien in den Abschnitten 4.3.1.2.1 bzw. 4.3.2.3.2.1 sowie in Anhang 4-E anhand der maßgeblichen Vorgaben gemäß CONSORT (APPROACH, COMPASS) oder TREND (APPROACH OLE) gemacht.

Die pivotale Studie APPROACH und die zur Unterstützung dargestellte Studie COMPASS sind doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Phase III-Studien im Parallelgruppendesign. Diese Studien entsprechen daher der Evidenzstufe Ib und damit dem höchsten Evidenzgrad für klinische Studien. Bei der unterstützend dargestellten Studie APPROACH OLE handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie. Daher hat diese Studie eine niedrige Evidenzstufe, die Darstellung der Ergebnisse aus dieser Studie erlaubt jedoch eine Aussage über die Langzeitwirksamkeit und Langzeitsicherheit von Volanesorsen.

Da die oben aufgeführten und in diesem Dossier beschriebenen Studien aus medizinischen und methodischen Gründen nicht ausreichend miteinander vergleichbar sind, wurde eine Zusammenfassung der Ergebnisse als nicht sinnvoll erachtet und dementsprechend keine Meta-Analyse durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Volanesorsen wurden gemäß Kapitel 5 § 3 Absatz 1 der Verfo des G-BA patientenrelevante Endpunkte herangezogen, die sich auf die „Verlängerung des Überlebens“ (Mortalität), die „Verbesserung des Gesundheitszustands“ und die „Verkürzung der Krankheitsdauer“ (Morbidität), die „Verbesserung der Lebensqualität“ (gesundheitsbezogene Lebensqualität) sowie die „Verringerung von Nebenwirkungen“ (Sicherheit) beziehen. Nachfolgend sind die zur Nutzenbewertung herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte aufgelistet, eine detaillierte Beschreibung findet sich in den Abschnitten 4.2.5.2, 4.3.1.3 und 4.3.2.3.3:

- Mortalität:
 - Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erhoben.
- Morbidität:
 - Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte
 - Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen
 - Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden
 - Veränderung des Gesundheitszustands anhand der visuellen Analogskala (VAS) des *EuroQol-5 Dimension (EQ-5D) Questionnaire*
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
 - Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey (SF-36)*

- Sicherheit:
 - Unerwünschte Ereignisse:
 - unerwünschte Ereignisse
 - schwere unerwünschte Ereignisse
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Therapieabbrüche oder Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse
 - unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse

Die Ergebnisse für diese patientenrelevanten Endpunkte werden in den Abschnitten 4.3.1.3 sowie 4.3.2.3.3 dargestellt. Datengrundlage für die Ergebnisdarstellung sind die Studienberichte sowie weitere Analysen, die für das hier vorliegende Dossier durchgeführt wurden. Eine abschließende Zusammenfassung sowie eine Bewertung der Ergebnisse findet sich in Abschnitt 4.4 und ist Grundlage für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Volanesorsen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Volanesorsen bei der Behandlung von Patienten mit FCS erfolgt gegenüber der in der pivotalen RCT-Studie APPROACH verwendeten Kontrolle, also gegenüber Placebo, und anhand der Dimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Bei dieser Studie mussten die FCS-Patienten entsprechend der SmPC [1-3] eine fettarme Diät von ≤ 20 g Fett pro Tag einhalten und Alkohol vermeiden und wurden zudem in beiden Studienarmen im Bedarfsfall symptomatisch behandelt (Best-Supportive-Care). Neben der diätstabilisierenden Run-in-Phase von mindestens sechs Wochen zu Beginn der Studie wurde die Einhaltung der Einschränkungen bezüglich Diät und Alkohol durch regelmäßige Beratungsgespräche während der gesamten Studiendauer unterstützt. Die Herleitung des Zusatznutzens basiert auf den Ergebnissen der patientenrelevanten Endpunkte der RCT-Studie APPROACH. Dabei ergaben sich keine Hinweise, die gegen die Übertragbarkeit dieser Studie auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

Die Ergebnisse der RCT-Studie COMPASS, die die Sicherheit und Wirksamkeit einer Behandlung mit Volanesorsen bei Patienten mit einer Hypertriglyzeridämie untersucht und bei der eine kleine Teilpopulation dem Anwendungsgebiet FCS entspricht, sowie die Ergebnisse der laufenden offenen, einarmigen Langzeitstudie APPROACH OLE, die die Sicherheit und Wirksamkeit einer Langzeitbehandlung mit Volanesorsen bei Patienten mit FCS untersucht, werden in Abschnitt 4.3.2.3 ergänzend zu den Ergebnissen der Studie APPROACH dargestellt. In der folgenden Zusammenfassung wird auf diese Ergebnisse nicht weiter eingegangen, da der Zusatznutzen aus den Ergebnissen der pivotalen RCT-Studie APPROACH abgeleitet wird.

Die in diesem Dossier dargestellten Auswertungen zeigen den positiven Effekt und Zusatznutzen von Volanesorsen bei der Behandlung von Patienten mit FCS. Der beanspruchte Zusatznutzen beruht auf den im Folgenden dargestellten Ergebnissen.

Ergebnisse und Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die Dimension Morbidität

Zusammenfassung der Ergebnisse zur Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte

Triglyzeride sind nicht nur ein wichtiges diagnostisches Merkmal, sondern auch Teil des klinischen Erscheinungsbildes von FCS. In der Fachliteratur und den Behandlungsempfehlungen wird allgemein anerkannt, dass die Senkung der Triglyzeridwerte im Blutplasma das vorrangige Ziel im Management von FCS-Patienten ist [6-19]. Die durch die stark erhöhten Triglyzeridwerte und die Chylomikronämie bedingten akuten Folgeerkrankungen sowie Langzeitkomplikationen [8, 20-24] beeinträchtigen in massiver Weise den Alltag betroffener FCS-Patienten [7, 18, 22, 23, 25-31]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass FCS-Patienten ein höheres Risiko einer akuten Pankreatitis haben als Patienten mit moderat erhöhten oder gar normalen Triglyzeridwerten [32]. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass mit höheren Triglyzeridwerten auch das Risiko für eine akute Pankreatitis [22, 25, 33-38] sowie das Ausmaß an Folgekomplikationen und die Sterblichkeit [18, 22, 24, 39] steigt. Diese Studien unterstreichen den Stellenwert, den die Reduktion der Triglyzeridwerte für die Behandlung von FCS-Patienten hat.

Mit der Studie APPROACH konnte gezeigt werden, dass Volanesorsen zu einer langfristigen Reduktion der Nüchtern-Triglyzeridwerte führt. Dies war sowohl auf Ebene der prozentualen Reduktion (Monat 3 – Differenz LS Mean [95 % KI]: -94,1 [-121,7; -66,6], $p < 0,0001$; Monat 6 – Differenz LS Mean [95 % KI]: -77,8 [-106,4; -49,1], $p < 0,0001$; Monat 12 – Differenz LS Mean [95 % KI]: -49,1 [-94,7; -3,5], $p = 0,0347$) als auch auf Ebene der absoluten Reduktion (Monat 3 – Differenz LS Mean [95 % KI]: -1804 [-2306; -1302], $p < 0,0001$; Monat 6 – Differenz LS Mean [95 % KI]: -1604 [-2045; -1163], $p < 0,0001$; Monat 12 – Differenz LS Mean [95 % KI]: -1025 [-1932; -118], $p = 0,0268$) der Fall.

Für den Monat 3 und 6 sind diese Ergebnisse zudem auf Basis des Hedges' g von klinischer, quantifizierbarer Relevanz (prozentuale Veränderung Monat 3 – Hedges' g [95 % KI]: -1,49 [-2,04; -0,94]; prozentuale Veränderung Monat 6 – Hedges' g [95 % KI]: -1,02 [-1,53; -0,51]; absolute Veränderung Monat 3 – Hedges' g [95 % KI]: -1,57 [-2,12; -1,01]; absolute Veränderung Monat 6 – Hedges' g [95 % KI]: -1,45 [-1,99; -0,90]).

Die scheinbare Abnahme der Wirksamkeit insbesondere für den Monat 12 ist wahrscheinlich auf Patienten zurückzuführen, bei denen die Dosierungsfrequenz angepasst wurde, bzw. auf Patienten, die zwar aus der Studie ausgeschieden, aber deren Messwerte dennoch in die Analyse eingeflossen sind.

Darüber hinaus weisen auch alle durchgeführten Responderanalysen einen statistisch signifikanten Vorteil bei dem adjustierten Odds Ratio (OR) für die mit Volanesorsen behandelten Patienten auf. Diese Ergebnisse bestätigen damit den mittels der standardisierten Mittelwertdifferenz aufgezeigten klinisch relevanten Effekt bei der prozentualen und

absoluten Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte zu Monat 3 und Monat 6. Außerdem ergeben die Responderanalysen auch einen klinisch relevanten Vorteil für Volanesorsen bei der Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte für den Monat 12 und unterstreichen so die langfristige Wirksamkeit des Arzneimittels.

Zusammenfassend zeigt die Studie APPROACH eine langfristige, klinisch relevante Reduktion der Nüchtern-Triglyzeridwerte bei mit Volanesorsen behandelten Patienten, die über die gesamte Studiendauer hinweg zu beobachten ist. Darüber hinaus ist anzumerken, dass Patienten trotz der langen diätstabilisierenden Run-in-Phase von mindestens sechs Wochen zu Beginn der Studie weiterhin stark erhöhte Triglyzeridwerte aufwiesen. Auch eine in der Krankengeschichte eines Großteils dieser Patienten dokumentierte vorhergehende Behandlung mit verschiedenen lipidsenkenden Therapien konnte diesen extrem hohen Triglyzeridwerten nicht entgegenwirken. Im Gegensatz zur Volanesorsen-Gruppe blieben diese Werte für Patienten der Placebo-Gruppe über den gesamten Studienverlauf hinweg konstant auf diesem stark erhöhten Niveau. Dies unterstreicht, dass eine Diät allein keine effiziente Maßnahme zur Behandlung von FCS-Patienten darstellt.

Zusammenfassung der Ergebnisse zur Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen

In der Studie APPROACH konnte kein Unterschied beim Durchschnitt der maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Behandlungsphase festgestellt werden ($p = 0,8959$). Die Behandlung mit Volanesorsen hatte jedoch einen tendenziell positiven Effekt auf Patienten, die während des Screenings und der ersten Studienwoche abdominale Schmerzen hatten. Hier konnte zwar in einer prä-spezifizierten Analyse mittels *Next Observation Carried Back* (NOCB)-Imputation kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (Differenz LS Mean [95 % KI]: -0,57 [-1,21; 0,07], $p = 0,0774$); eine *post-hoc* durchgeführte Analyse mittels Null-Imputation zeigte aber einen statistisch signifikanten Effekt auf den Durchschnitt der maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Behandlungsphase in diesem Patientenkollektiv (Differenz LS Mean [95 % KI]: -0,95 [-1,75; -0,16], $p = 0,0227$). Gemessen an der standardisierten Mittelwertdifferenz war dieser Effekt jedoch nicht quantifizierbar (Hedges' g [95 % KI]: -0,69 [-1,69; 0,32]).

Darüber hinaus zeigte Volanesorsen für Patienten, die während des Screenings und der ersten Studienwoche abdominale Schmerzen hatten, einen vorteilhaften Trend zu späteren Zeitpunkten bei der Reduktion in der Häufigkeit abdominaler Schmerzen unabhängig von deren Intensität, sowie eine Reduktion in der Häufigkeit moderater bis schwerwiegender Schmerzen bereits ab Monat 4 der Behandlung. Ein solch positiver Trend für Volanesorsen wurde auch für die größte Intensität abdominaler Schmerzen festgestellt.

Zusammenfassung der Ergebnisse zur Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden

Während vor Behandlungsbeginn insgesamt 13 Patienten (39,4 %) in der Volanesorsen-Gruppe 30 Ereignisse einer unabhängig bestätigten akuten Pankreatitis hatten, war dies für

zehn Patienten (30,3 %) der Placebo-Gruppe mit 23 Ereignissen der Fall. In der Behandlungsphase zeigte dagegen nur ein Volanesorsen-behandelter Patient ein Ereignis im Vergleich zu drei Patienten der Placebo-Gruppe mit insgesamt vier Ereignissen. Dieser Vorteil für Volanesorsen ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,6132$). Auch für den Vergleich der jährlichen Rate unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden während der Behandlungsphase ergab sich kein statistischer Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ($p = 0,8440$). Bei dieser Bewertung ist zu beachten, dass die Studie APPROACH nicht darauf gepowert war, solche Effekte darzustellen.

In einer *post-hoc* durchgeführten und im Studienbericht dargestellten Analyse wurden diejenigen Patienten betrachtet, die multiple (≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden innerhalb von fünf Jahren vor der ersten Dosierung hatten. Die hier eingeschlossenen Patienten weisen im Vergleich zur Gesamtpopulation womöglich eine größere Wahrscheinlichkeit auf, im Krankheitsverlauf, aber auch im Verlauf der Studie ein weiteres Ereignis einer akuten Pankreatitis zu zeigen [5, 40]. Diese Patienten stellen daher eine spezifische Risikogruppe für wiederholt auftretende akute Pankreatitiden dar und sind deshalb von besonderer klinischer Relevanz, zumal eine permanente Schädigung der Bauchspeicheldrüse wie beispielsweise eine chronische Pankreatitis bereits durch einen einzelnen Pankreatitis-Schub ausgelöst werden kann [41-43]. Bei dieser Analyse konnte eine statistisch signifikante Reduktion in der Anzahl behandlungsassoziierter Ereignisse unter Volanesorsen im Vergleich zu Placebo festgestellt werden ($p = 0,0242$). Dabei ist festzuhalten, dass im Gegensatz zur Placebo-Gruppe keiner der Volanesorsen-behandelten Patienten in diesem Patientenkollektiv eine unabhängig bestätigte akute Pankreatitis während der Behandlungsphase oder danach erlitt. Darüber hinaus zeigte sich für die Gesamtpopulation ein positiver Trend bei der Reduktion akuter Pankreatitiden bei mit Volanesorsen behandelten Patienten.

Zusammenfassung der Ergebnisse zur Veränderung des Gesundheitszustands

Bei dem Vergleich der zwei Behandlungsgruppen ergaben sich bei der Betrachtung des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für die späteren Zeitpunkte zeigte sich jedoch eine Tendenz zur Verbesserung des Gesundheitszustands bei mit Volanesorsen behandelten Patienten. Dabei ist zu beachten, dass die FCS-Patienten in der Studie APPROACH ungewöhnlich hohe Basiswerte für die VAS zeigten, was auf die Bewältigungsstrategien dieser Patienten im Umgang mit ihrer Erkrankung zurückzuführen sein könnte.

Ergebnisse und Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die Dimension gesundheitsbezogene Lebensqualität

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen konnte für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 nicht festgestellt werden. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist jedoch grundsätzlich zu beachten, dass generische Fragebögen wie der SF-36 nicht unbedingt die für die betroffene Patientenpopulation relevante Problematik abbilden und dementsprechend unter Umständen auch nicht sensitiv genug sind, um eine therapiebedingte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

in dieser Patientenpopulation zu erfassen. Wie schon für die VAS des EQ-5D erwähnt, zeigten Patienten in der Studie APPROACH ungewöhnlich hohe Basiswerte für die Domänen des SF-36, was auf die Bewältigungsstrategien dieser Patienten im Umgang mit ihrer Erkrankung zurückzuführen sein könnte. Derzeit werden krankheitsspezifische Fragebögen für FCS-Patienten entwickelt [18, 31, 44]. Diese stehen aber noch nicht für die Erhebung in klinischen Studien zur Verfügung, so auch nicht für die in diesem Dossier dargestellte Studie APPROACH, der ersten in der Indikation FCS durchgeführten RCT-Studie der Phase III.

Ergebnisse der retrospektiven Analyse ReFOCUS auf Basis von patientenberichteten Fragebögen konnten zeigen, dass die Behandlung mit Volanesorsen zu einer Verbesserung physischer, psychischer und kognitiver Symptome und damit verschiedener Aspekte der Lebensqualität von FCS-Patienten geführt hat. Darüber hinaus führte Volanesorsen auch zu einer Reduktion der Auswirkungen von FCS auf das persönliche, soziale und berufliche Leben dieser Patienten [45].

Ergebnisse und Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die Dimension Sicherheit

Bei der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schweren unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Studie APPROACH beobachtet. Die meisten unerwünschten Ereignisse waren darüber hinaus von leichter oder moderater Ausprägung, was auch von Bedeutung ist, wenn man den Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die unerwünschten Ereignisse beurteilt, die potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung stehen. Von den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wurden nur zwei Ereignisse einer Thrombozytopenie als mit Volanesorsen zusammenhängend klassifiziert.

In der Volanesorsen-Gruppe war der Anteil an Patienten, bei denen unerwünschte Ereignisse zum Therapieabbruch führten, in statistisch signifikanter Weise höher als bei Patienten unter Placebo (RR [95 % KI]: 19,00 [1,15; 313,45], $p = 0,0395$). Dabei hatten zwei Patienten eine als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis klassifizierte Thrombozytopenie, drei weitere Patienten beendeten die Behandlung aufgrund eines nicht-schwerwiegenden Abfalls der Thrombozytenzahl. Die anderen Patienten brachen die Therapie aufgrund allgemeiner Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort oder aufgrund von Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ab. Anzumerken ist, dass es nach der Einführung eines intensiveren Monitorings der Thrombozytenzahl weder zu einem Abfall der Thrombozyten von $< 50.000/\text{mm}^3$ noch zu einem mit Thrombozyten assoziierten Therapieabbruch in der Studie APPROACH kam. Bei der Betrachtung der Patienten mit einem zweimaligen Auftreten einer Thrombozytenzahl von $< 140.000/\text{mm}^3$ oder einem einmaligen Auftreten einer Thrombozytenzahl von $< 100.000/\text{mm}^3$ wurde zwar ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt (RR [95 % KI]: 2,84 [1,49; 5,42], $p = 0,0016$), der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für eine Thrombozytenzahl von $< 50.000/\text{mm}^3$, definiert als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (*Adverse Event of Special Interest*, AESI), war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,1852$). Darüber hinaus konnte kein statistisch signifikanter Unterschied bei unerwünschten Ereignissen einer Blutung zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden, und es kam zu keinen starken oder schweren

Blutungen. Zudem zeigte sich, dass ein Abfall in der Thrombozytenzahl reversibel ist und sich mittels einer Unterbrechung der Behandlung gut kontrollieren lässt [5, 46]. Dem von der EMA und der Europäischen Kommission genehmigten Risk-Management-Plan für Volanesorsen [47] ist zu entnehmen, dass trotz umfassender Untersuchungen kein endgültiger kausaler Mechanismus für die Abnahme der Thrombozytenzahl unter der Behandlung mit Volanesorsen identifiziert werden konnte. Außerdem weisen FCS-Patienten erhebliche asymptomatische Schwankungen in ihrer Thrombozytenzahl auf [48] und könnten daher allein auf Basis ihrer Erkrankung einem höheren Risiko einer Thrombozytopenie ausgesetzt sein [47].

Es wurden keine Todesfälle in der Studie APPROACH oder dem weiteren Studienprogramm mit Volanesorsen berichtet. Ebenso kam es zu keinen schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (*Major Adverse Cardiovascular Events*, MACE).

Bei der Betrachtung weiterer unerwünschter Ereignisse, die in der Studie APPROACH auftraten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei den lokalen Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle (RR [95 % KI]: 41,00 [2,58; 650,54], $p = 0,0085$), nicht jedoch bei den grippeähnlichen Reaktionen (RR [95 % KI]: 5,00 [0,25; 100,26], $p = 0,2928$). Dabei ist festzustellen, dass diese als Unverträglichkeit eingeordneten Ereignisse zu den bekannten Nebenwirkungen bei der subkutanen Applikation von Antisense-Oligonukleotiden (ASO) zählen, jedoch überwiegend von leichter Ausprägung waren. Der prozentuale Anteil der Volanesorsen-haltigen Injektionen, die zu lokalen Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle führte, war mit 11,8 % gering.

Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Volanesorsen wird als ausgewogen für die Behandlung von Patienten mit FCS bewertet. Insgesamt konnte für die meisten Sicherheitsendpunkte keine Auswirkung durch die Therapie mit Volanesorsen festgestellt werden. Es zeigte sich eine geringe Auswirkung bei den unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten. Die entsprechenden Ereignisse betrafen entweder die Thrombozytenzahl oder waren allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort bzw. Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zuzuordnen. Anzumerken ist, dass es nach der Einführung eines intensiveren Monitorings der Thrombozytenzahl zu keinem mit Thrombozyten assoziierten Therapieabbruch in der Studie APPROACH kam. Insgesamt zeigte auch das diesem wesentlichen Sicherheitsaspekt entsprechende AESI keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Thrombozytopenien können darüber hinaus durch regelmäßige Labortests effektiv detektiert werden und sind zudem durch ein Pausieren der Behandlung reversibel [5]. Die SmPC [1-3] sowie der von der *European Medicines Agency* (EMA) und der Europäischen Kommission genehmigte Risk-Management-Plan [47] enthalten entsprechende Handlungsanweisungen [46].

Subgruppenanalysen

Bei der Analyse der Subgruppen konnten keine endpunktübergreifenden systematischen Effektmodifikationen festgestellt werden. Daher wird hier auf eine detaillierte Zusammenfassung der Ergebnisse aus diesen Subgruppenanalysen verzichtet.

Tabellarische Zusammenfassung der Einzelergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der pivotalen RCT-Studie APPROACH tabellarisch zusammengefasst (Tabelle 4-1 und Tabelle 4-2).

Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt ^a	Volanesorsen vs. Placebo Effektschätzer ^b [95 % KI], p-Wert		Ausmaß des Zusatznutzen
Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte			
Prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte	Monat 3: Differenz LSM [95 % KI]: -94,1 [-121,7; -66,6] p < 0,0001 Hedges' g [95 % KI]: -1,49 [-2,04; -0,94]		Erheblicher Zusatznutzen
	Monat 6: Differenz LSM [95 % KI]: -77,8 [-106,4; -49,1] p < 0,0001 Hedges' g [95 % KI]: -1,02 [-1,53; -0,51]		Beträchtlicher Zusatznutzen
	Monat 12: Differenz LSM [95 % KI]: -49,1 [-94,7; -3,5] p = 0,0347 Hedges' g [95 % KI]: -0,43 [-0,92; 0,06]		Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen
Absolute Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte	Monat 3: Differenz LSM [95 % KI]: -1804 [-2306; -1302] p < 0,0001 Hedges' g [95 % KI]: -1,57 [-2,12; -1,01]		Erheblicher Zusatznutzen
	Monat 6: Differenz LSM [95 % KI]: -1604 [-2045; -1163] p < 0,0001 Hedges' g [95 % KI]: -1,45 [-1,99; -0,90]		Erheblicher Zusatznutzen
	Monat 12: Differenz LSM [95 % KI]: -1025 [-1932; -118] p = 0,0268 Hedges' g [95 % KI]: -0,51 [-1,00; -0,02]		Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen
Responderanalyse Nüchtern-Triglyzeridwerte – Absolute Schwellenwerte	< 750 mg/dL	Monat 3: OR [95 % KI]: 186,16 [12,86; N/A] p = 0,0001	Erheblicher Zusatznutzen
		Monat 6: OR [95 % KI]: 59,36 [3,67; 959,47] p = 0,0040	Erheblicher Zusatznutzen

Endpunkt ^a	Volanesorsen vs. Placebo Effektschätzer ^b [95 % KI], p-Wert		Ausmaß des Zusatznutzen	
		Monat 12: OR [95 % KI]: 44,55 [3,28; 604,46] p = 0,0043	Erheblicher Zusatznutzen	
	< 500 mg/dL	Monat 3: OR [95 % KI]: 62,56 [4,10; 954,65] p = 0,0029	Erheblicher Zusatznutzen	
		Monat 6: OR [95 % KI]: 32,48 [1,96; 537,18] p = 0,0150	Erheblicher Zusatznutzen	
		Monat 12: OR [95 % KI]: 42,72 [2,18; 835,36] p = 0,0133	Erheblicher Zusatznutzen	
	< 880 mg/dL	Monat 3: OR [95 % KI]: 190,91 [13,88; N/A] p < 0,0001	Erheblicher Zusatznutzen	
		Monat 6: OR [95 % KI]: 34,72 [3,82; 315,34] p = 0,0016	Erheblicher Zusatznutzen	
		Monat 12: OR [95 % KI]: 25,97 [2,51; 268,68] p = 0,0063	Erheblicher Zusatznutzen	
	< 1000 mg/dL	Monat 3: OR [95 % KI]: 101,47 [11,48; 897,12] p < 0,0001	Erheblicher Zusatznutzen	
		Monat 6: OR [95 % KI]: 60,08 [6,31; 571,95] p = 0,0004	Erheblicher Zusatznutzen	
		Monat 12: OR [95 % KI]: 18,51 [2,41; 141,92] p = 0,0050	Erheblicher Zusatznutzen	
	Responderanalyse Nüchtern- Triglyzeridwerte – Prozentuale Reduktion	≥ 20 %	Monat 3: OR [95 % KI]: 238,25 [19,83; N/A] p < 0,0001	Erheblicher Zusatznutzen
			Monat 6: OR [95 % KI]: 59,19 [9,63; 363,41] p < 0,0001	Erheblicher Zusatznutzen
Monat 12: OR [95 % KI]: 7,81 [2,19; 27,90] p = 0,0015			Erheblicher Zusatznutzen	

Endpunkt ^a	Volanesorsen vs. Placebo Effektschätzer ^b [95 % KI], p-Wert		Ausmaß des Zusatznutzen
	≥ 30 %	Monat 3: OR [95 % KI]: 107,84 [14,91; 779,84] p < 0,0001	Erheblicher Zusatznutzen
		Monat 6: OR [95 % KI]: 177,33 [18,60; N/A] p < 0,0001	Erheblicher Zusatznutzen
		Monat 12: OR [95 % KI]: 20,02 [4,27; 93,94] p = 0,0001	Erheblicher Zusatznutzen
	≥ 40 %	Monat 3: OR [95 % KI]: 99,69 [15,75; 631,06] p < 0,0001	Erheblicher Zusatznutzen
		Monat 6: OR [95 % KI]: 126,66 [13,13; N/A] p < 0,0001	Erheblicher Zusatznutzen
		Monat 12: OR [95 % KI]: 36,35 [6,54; 201,92] p < 0,0001	Erheblicher Zusatznutzen
	≥ 50 %	Monat 3: OR [95 % KI]: 213,03 [20,67; N/A] p < 0,0001	Erheblicher Zusatznutzen
		Monat 6: OR [95 % KI]: 106,91 [6,65; N/A] p = 0,0010	Erheblicher Zusatznutzen
		Monat 12: OR [95 % KI]: 97,30 [8,34; N/A] p = 0,0003	Erheblicher Zusatznutzen
	≥ 60 %	Monat 3: OR [95 % KI]: 130,26 [14,11; N/A] p < 0,0001	Erheblicher Zusatznutzen
		Monat 6: OR [95 % KI]: 108,33 [6,63; N/A] p = 0,0010	Erheblicher Zusatznutzen
		Monat 12: OR [95 % KI]: 65,13 [3,86; N/A] p = 0,0038	Erheblicher Zusatznutzen
≥ 70 %	Monat 3: OR [95 % KI]: 90,64 [6,18; N/A] p = 0,0010	Erheblicher Zusatznutzen	

Endpunkt ^a	Volanesorsen vs. Placebo Effektschätzer ^b [95 % KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen
	Monat 6: OR [95 % KI]: 59,41 [3,62; 976,01] p = 0,0042	Erheblicher Zusatznutzen
	Monat 12: OR [95 % KI]: 29,30 [1,75; 489,56] p = 0,0187	Erheblicher Zusatznutzen
Häufigkeit behandlungsassoziierter unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden		
<i>Patienten mit multiplen Ereignissen in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung</i>	OR [95 % KI]: 0,029 [0,001; 0,894] p = 0,0242	Beträchtlicher Zusatznutzen
<p>LSM: Least Square Mean; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; N/A: nicht anwendbar a: Es werden ausschließlich Endpunkte mit statistisch signifikanten Ergebnissen zu den jeweiligen Messzeitpunkten dargestellt. b: Je nach Angabe Differenz LSM oder OR. Für LSM zusätzliche Angabe des Hedges' g [95 % KI].</p>		

Tabelle 4-2: Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte

Endpunkt	Volanesorsen vs. Placebo Effektschätzer [95 % KI], p-Wert	Auswirkung
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>	Placebo: n = 31 (93,9 %) Volanesorsen: n = 32 (97,0 %) RR [95 % KI]: 1,03 [0,93; 1,15] p = 0,5556	Keine Auswirkung
<i>Unerwünschte Ereignisse, die potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung stehen</i>	Placebo: n = 12 (36,4 %) Volanesorsen: n = 31 (93,9 %) RR [95 % KI]: 2,58 [1,63; 4,09] p < 0,0001	Ergänzend dargestellt
<i>Schwere unerwünschte Ereignisse</i>	Placebo: n = 3 (9,1 %) Volanesorsen: n = 5 (15,2 %) RR [95 % KI]: 1,67 [0,43; 6,41] p = 0,4575	Keine Auswirkung
<i>Schwere unerwünschte Ereignisse, die potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung stehen</i>	Placebo: n = 0 (0,0 %) Volanesorsen: n = 4 (12,1 %) RR [95 % KI]: 9,00 [0,50; 160,69] p = 0,1351	Ergänzend dargestellt
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i>	Placebo: n = 5 (15,2 %) Volanesorsen: n = 7 (21,2 %) RR [95 % KI]: 1,40 [0,49; 3,97] p = 0,5265	Keine Auswirkung

Endpunkt	Volanesorsen vs. Placebo Effektschätzer [95 % KI], p-Wert	Auswirkung
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung stehen</i>	Placebo: n = 0 (0,0 %) Volanesorsen: n = 2 (6,1 %) RR [95 % KI]: 5,00 [0,25; 100,26] p = 0,2928	Ergänzend dargestellt
<i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten</i>	Placebo: n = 0 (0,0 %) Volanesorsen: n = 9 (27,3 %) RR [95 % KI]: 19,00 [1,15; 313,45] p = 0,0395	Geringe Auswirkung
<i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten und potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung stehen</i>	Placebo: n = 0 (0,0 %) Volanesorsen: n = 9 (27,3 %) RR [95 % KI]: 19,00 [1,15; 313,45] p = 0,0395	Ergänzend dargestellt
<i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten</i>	Es traten keine Todesfälle in der Studie APPROACH oder dem weiteren Studienprogramm mit Volanesorsen auf.	Keine Auswirkung
<i>Thrombozytenzahl von < 50.000/mm³ (AESI)</i>	Placebo: n = 0 (0,0 %) Volanesorsen: n = 3 (9,4 %) RR [95 % KI]: 7,22 [0,39; 134,27] p = 0,1852	Keine Auswirkung
<i>Zweimaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von < 140.000/mm³ oder einmaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von < 100.000/mm³</i>	Placebo: 8 (24,2 %) Volanesorsen: n = 22 (68,8 %) RR [95 % KI]: 2,84 [1,49; 5,42] p = 0,0016	Ergänzend dargestellt
<i>Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle</i>	Placebo: 0 (0,0 %) Volanesorsen: 20 (60,6 %) RR [95 % KI]: 41,00 [2,58; 650,54] p = 0,0085	Ergänzend dargestellt
<i>Grippeähnliche Reaktionen</i>	Placebo: 0 (0,0 %) Volanesorsen: 2 (6,1 %) RR [95 % KI]: 5,00 [0,25; 100,26] p = 0,2928	Ergänzend dargestellt
<i>Blutungen</i>	Placebo: 4 (12,1 %) Volanesorsen: 16 (48,5 %) RR [95 % KI]: 4,00 [1,50; 10,70] p = 0,0057	Ergänzend dargestellt

RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall; AESI: *Adverse Event of Special Interest*

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Aufgrund der schwerwiegenden Symptome, Komplikationen und Langzeitfolgen von FCS und den vor Zulassung von Volanesorsen fehlenden Behandlungsmöglichkeiten besteht ein hoher medizinischer Bedarf für die Behandlung dieser schwerwiegenden und sehr seltenen genetisch bedingten Erkrankung.

Bei dem in diesem Dossier bewerteten Arzneimittel Volanesorsen (Waylivra®) handelt es sich um eine wirksame Therapie, die klinisch relevante Verbesserungen bei FCS-Patienten auf Ebene patientenrelevanter Endpunkte der Dimension Morbidität mit beträchtlichem Zusatznutzen zeigt. Die Bedeutung von Volanesorsen bei der Versorgung betroffener Patienten spiegelt sich in der Erteilung einer *Orphan Designation* wider, der Status als Arzneimittel für seltene Leiden wurde auf Basis der Schwere der Erkrankung und dem bisherigen Fehlen von therapeutischen Alternativen mit der Erteilung der bedingten Zulassung bestätigt [49].

Gemäß § 5 Absatz 7 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, wenn eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV sowie insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine für den Patienten spürbare Linderung der Erkrankung vorliegt. Dementsprechend basiert der insgesamt beträchtliche Zusatznutzen von Volanesorsen auf den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteilen in der Reduktion der Nüchtern-Triglyzeridwerte sowie der Reduktion der Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden bei Patienten mit multiplen Ereignissen in den letzten fünf Jahren vor Beginn der Studie. Hier konnte für die prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte ein erheblicher Zusatznutzen für den Monat 3 sowie ein beträchtlicher Zusatznutzen für den Monat 6 festgestellt werden. In Übereinstimmung damit zeigt sich für die absolute Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte ein erheblicher Zusatznutzen sowohl für den Monat 3 als auch den Monat 6, ein erheblicher Zusatznutzen wird ebenfalls für alle Responderanalysen der Nüchtern-Triglyzeridwerte zu den Zeitpunkten Monat 3, Monat 6 und Monat 12 erreicht. Bei der Betrachtung des Patientenkollektivs mit multiplen unabhängig bestätigten akuten Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung mit Volanesorsen konnte ein beträchtlicher Zusatznutzen durch eine spürbare Linderung der Erkrankung festgestellt werden.

Insgesamt weist Volanesorsen ein ausgewogenes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil auf. Der zentrale Sicherheitsaspekt einer Thrombozytopenie ist reversibel und kann durch die Implementierung des von der EMA und der Europäischen Kommission genehmigten Risk-Management-Plans [47] kontrolliert werden [5, 46].

Die Ergebnisse aus der RCT-Studie COMPASS unterstützen die oben getroffenen Aussagen, und die offene, einarmige Langzeitstudie APPROACH OLE unterstreicht die Langzeitwirksamkeit und Langzeitsicherheit von Volanesorsen. In Verbindung mit dem

großen therapeutischen Bedarf bei der Behandlung des schwerwiegenden und sehr seltenen FCS begründet sich so eine positive Nutzen-Risiko-Bewertung.

Auf Grundlage der in diesem Dossier dargestellten Daten konnte für Volanesorsen (Waylivra®) ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Dimension Morbidität gezeigt werden. Für die Dimension gesundheitsbezogene Lebensqualität konnten keine Vorteile für Volanesorsen festgestellt werden, allerdings ist hier zu beachten, dass generische Fragebögen nicht unbedingt die für die betroffene Patientenpopulation relevante Problematik abbilden und dementsprechend unter Umständen auch nicht sensitiv genug sind, um eine therapiebedingte Verbesserung in dieser Dimension zu erfassen. Ergebnisse der retrospektiven Analyse ReFOCUS deuten jedoch darauf hin, dass Volanesorsen zu einer Reduktion der Krankheitslast sowie zu einer Verbesserung der Lebensqualität von FCS-Patienten führen kann [45]. Für die Dimension Mortalität, die im Rahmen der Sicherheit erhoben wurde, liegen keine Ereignisse vor. Für die Dimension Sicherheit ergibt sich für einen Endpunkt ein Nachteil bei der Behandlung mit Volanesorsen, die betreffenden unerwünschten Ereignisse sind jedoch entweder leichte oder moderate Ereignisse im Rahmen der Verträglichkeit des Arzneimittels oder reversibel und durch die Implementierung des von der EMA und der Europäischen Kommission genehmigten Risk-Management-Plans [1-3, 5, 46, 47] kontrollierbar. Insgesamt ist so schon zu dem jetzigen Zeitpunkt eine sichere Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Volanesorsen (Waylivra®) im Anwendungsgebiet FCS möglich, die positiven Effekte des zu bewertenden Arzneimittels bei der Behandlung von Patienten mit dieser schwerwiegenden Erkrankung, für deren Behandlung es bisher kein zugelassenes Arzneimittel gab, überwiegen deutlich. Daher wird der medizinische Zusatznutzen von Volanesorsen (Waylivra®) für Patienten mit FCS insgesamt als **beträchtlicher Zusatznutzen** bewertet.

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.

Volanesorsen (Waylivra®) ist zugelassen für die unterstützende Behandlung neben einer Diät bei erwachsenen Patienten mit genetisch bestätigtem familiären Chylomikronämiesyndrom (FCS) und einem hohen Risiko für Pankreatitis, bei denen das Ansprechen auf eine Diät und eine triglyzeridsenkende Therapie unzureichend war [1-3]. Bei Volanesorsen handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V; der medizinische Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und den medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Gemäß dem 5. Kapitel § 12 der VerfO des G-BA ist für ein solches Arzneimittel lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen nachzuweisen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.

Die dem Dossier zugrundeliegende Fragestellung lautet: Wie ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Volanesorsen bei erwachsenen Patienten mit FCS in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte, die in RCT-Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen erhoben wurden?

Das Ziel des vorliegenden Dossiers ist daher die Darstellung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Volanesorsen für erwachsene Patienten mit FCS gegenüber Placebo als

Studienkomparator der pivotalen RCT-Studie APPROACH, der ersten in der Indikation FCS durchgeführten RCT-Studie der Phase III. Bei dieser Studie mussten die Patienten entsprechend der SmPC [1-3] eine fettarme Diät von ≤ 20 g Fett pro Tag einhalten und Alkohol vermeiden und wurden zudem in beiden Studienarmen im Bedarfsfall symptomatisch behandelt (Best-Supportive-Care). Neben der diätstabilisierenden Run-in-Phase von mindestens sechs Wochen zu Beginn der Studie wurde die Einhaltung der Einschränkungen bezüglich Diät und Alkohol durch regelmäßige Beratungsgespräche während der gesamten Studiendauer unterstützt. Dieses Studiendesign ist dem G-BA nach plausibel und geeignet zur Umsetzung der von ihm im Falle der Überschreitung der Umsatzgrenze festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie „Best-Supportive-Care“ [4]. Darüber hinaus werden ergänzend die supportiven Phase III-Studien COMPASS und APPROACH OLE dargestellt.

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin werden dabei folgende Komponenten für die oben gegebene Fragestellung näher definiert: Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte und Studiendesign.

Patientenpopulation

Gemäß der SmPC für Volanesorsen (Waylivra®) umfasst die Patientenpopulation erwachsene Patienten mit genetisch bestätigtem FCS und einem hohen Risiko für Pankreatitis, bei denen das Ansprechen auf eine Diät und eine triglyzeridsenkende Therapie unzureichend war [1-3].

Allgemein sind Patienten mit stark erhöhten Triglyzeridwerten und einer minimalen oder fehlenden Lipoproteinlipase (LPL)-Enzymaktivität, also FCS-Patienten [50], einem höheren Risiko einer akuten Pankreatitis ausgesetzt als Patienten mit moderat erhöhten oder gar normalen Triglyzeridwerten [32]. Dabei steigt das Risiko für eine akute Pankreatitis mit zunehmenden Triglyzeridwerten [22, 37], als kritisch gelten Triglyzeridwerte ab 750–1000 mg/dL [25, 33-36, 38]. Betrachtet man die Basiswerte der pivotalen Studie APPROACH, so zeigten die Patienten zu Studienbeginn im Mittel bzw. Median extrem hohe Triglyzeridwerte von 2209 mg/dL bzw. 1985 mg/dL (Tabelle 4-16). Bemerkenswert ist, dass diese Werte derart entgleist sind trotz der fettarmen Diät, die diese Patienten bereits für mindestens sechs Wochen während der Run-In-Phase einhalten mussten (Tabelle 4-14) [51]. Auch eine in der Krankengeschichte eines Großteils dieser Patienten dokumentierte vorhergehende Behandlung mit verschiedenen lipidsenkenden Therapien konnte diesen extrem hohen Triglyzeridwerten nicht entgegenwirken (Tabelle 4-16) [51].

Diese Beobachtungen decken sich mit Fachpublikationen, die zwar eine strikte Diät zur Behandlung von Patienten mit FCS bzw. Lipoproteinlipasedefizienz (LPLD) empfehlen [6-12, 14-16, 52], allerdings auch berichten, dass eine solche Diät nicht nur schwierig einzuhalten [6, 14, 16, 18, 19, 52], sondern auch unwirksam ist [11, 12, 18, 19, 52, 53]. Und während allgemein anerkannt ist, dass die Senkung der Triglyzeridwerte im Blutplasma das vorrangige Ziel im Management von FCS-Patienten ist [6-19], ergibt sich außerhalb der Behandlung mit Volanesorsen insgesamt keine Evidenz für eine Arzneimittelanwendung in der Indikation FCS aus den relevanten Publikationen. Es wird darauf hingewiesen, dass lipidsenkende Mittel wie Fibrate, Niacin und Statine oder Omega-3-Fettsäuren bei der

Behandlung von Patienten mit FCS bzw. LPLD im Allgemeinen eine nur minimale oder überhaupt keine Wirkung zeigen [6-8, 11, 12, 14-16, 51, 53, 54]. Diese Beobachtung steht mit der Tatsache in Zusammenhang, dass die Wirksamkeit dieser Mittel auf einen funktionierenden Fettstoffwechsel angewiesen ist, eine Voraussetzung, die bei FCS-Patienten nicht gegeben ist [6].

Daher umfasst die Zielpopulation von Volanesorsen (Waylivra®) alle erwachsenen Patienten mit genetisch bestätigtem FCS.

Intervention

Bei Volanesorsen handelt es sich um ein subkutan verabreichtes Arzneimittel mit einer Wirkstärke von 285 mg Volanesorsen (300 mg Volanesorsen-Natrium) in einer Fertigspritze mit einem Volumen von 1,5 mL [1-3].

Vergleichstherapie

Die Nutzenbewertung von Volanesorsen erfolgt gegenüber der in der pivotalen Phase III-Studie APPROACH verwendeten Kontrolle, also gegenüber Placebo. Bei dieser Studie mussten Patienten der SmPC entsprechend [1-3] eine fettarme Diät von ≤ 20 g Fett pro Tag einhalten und Alkohol vermeiden und wurden zudem in beiden Studienarmen im Bedarfsfall symptomatisch behandelt wurden (Best-Supportive-Care). Neben der diätstabilisierenden Run-in-Phase von mindestens sechs Wochen zu Beginn der Studie wurde die Einhaltung der Einschränkungen bezüglich Diät und Alkohol durch regelmäßige Beratungsgespräche während der gesamten Studiendauer unterstützt.

Endpunkte

Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Volanesorsen werden gemäß Kapitel 5 § 3 Absatz 1 der Verfo des G-BA patientenrelevante Endpunkte herangezogen, die sich auf die „Verlängerung des Überlebens“ (Mortalität), die „Verbesserung des Gesundheitszustands“ und die „Verkürzung der Krankheitsdauer“ (Morbidität), die „Verbesserung der Lebensqualität“ (gesundheitsbezogene Lebensqualität) sowie die „Verringerung von Nebenwirkungen“ (Sicherheit) beziehen. Nachfolgend sind die zur Nutzenbewertung herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte aufgelistet, eine detaillierte Beschreibung findet sich in den Abschnitten 4.2.5.2, 4.3.1.3 und 4.3.2.3.3.

- Mortalität:
 - Todesfälle werden im Rahmen der Sicherheit erhoben.
- Morbidität:
 - Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte
 - Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen
 - Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden
 - Veränderung des Gesundheitszustands anhand der visuellen Analogskala (VAS) des *EuroQol-5 Dimension (EQ-5D) Questionnaire*

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
 - Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey* (SF-36)
- Sicherheit:
 - Unerwünschte Ereignisse:
 - unerwünschte Ereignisse
 - schwere unerwünschte Ereignisse
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Therapieabbrüche oder Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse
 - unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse

Studiendesign

Die Nutzenbewertung von Volanesorsen basiert auf der pivotalen Phase III-Studie APPROACH, einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen Studie im Parallelgruppendesign mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen. Ergänzend werden auch die zwei supportiven Phase III-Studien COMPASS und APPROACH OLE dargestellt. Bei der Studie APPROACH OLE handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie, und die Studie COMPASS ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie im Parallelgruppendesign, bei der eine kleine Teilpopulation dem Anwendungsgebiet FCS entspricht. Da FCS eine chronische genetisch bedingte Erkrankung ist, sollte die Behandlungsdauer in den Studien mindestens 24 Wochen betragen.

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.

Das vorliegende Dossier dient der Darstellung des Ausmaßes des Zusatznutzens des Arzneimittels für seltene Leiden Volanesorsen für erwachsene Patienten mit FCS auf Basis der pivotalen RCT-Studie APPROACH. Unterstützend werden die Studie COMPASS und die Langzeitstudie APPROACH OLE dargestellt. Zur Sicherstellung eines vollständigen Studienpools wurde den Vorgaben des G-BA entsprechend zusätzlich eine bibliographische Literaturrecherche (Abschnitt 4.2.3.2) sowie eine ergänzende Suche in Studienregistern (Abschnitt 4.2.3.3) durchgeführt. Dazu wurden die nachfolgenden Ein- und Ausschlusskriterien angewandt.

Patientenpopulation

Die zu bewertende Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit FCS (siehe auch Abschnitt 4.2.1).

Intervention

Die Suche nach Studien basiert auf der Prüfindervention Volanesorsen.

Endpunkte

Die Nutzenbewertung von Volanesorsen erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte, und Studien müssen mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aufweisen. Dazu zählen insbesondere die in Abschnitt 4.2.1 aufgelisteten Endpunkte.

Studientypen

Abgesehen von einem randomisierten und kontrollierten Design sollte die Behandlungsdauer in den Studien mindestens 24 Wochen betragen, da es sich bei FCS um eine chronische genetisch bedingte Erkrankung handelt.

Weitere Einschlusskriterien

Eingeschlossen werden Volltextpublikationen und Studienberichte in deutscher und englischer Sprache. Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen werden ausgeschlossen.

Ein- und Ausschlusskriterien für RCT-Studien

Eine Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für RCT-Studien, die in Abschnitt 4.3.1 dargestellt sind, findet sich in Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4.

Tabelle 4-3: Einschlusskriterien für RCT-Studien mit Volanesorsen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FCS

E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit FCS
E2	Intervention	Prüfintervention Volanesorsen
E3	Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt wie in Abschnitt 4.2.1 bzw. Tabelle 4-19 dargestellt
E4	Studiendesign	Randomisierte und kontrollierte Studie (RCT) Behandlungsdauer in den Studien von mindestens 24 Wochen

E5	Publikationstyp	Veröffentlichung einer Volltextpublikation oder eines Studienberichts in deutscher oder englischer Sprache
-----------	------------------------	--

Tabelle 4-4: Ausschlusskriterien für RCT-Studien mit Volanesorsen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FCS

A1	Patientenpopulation	Patientenpopulation keine erwachsenen Patienten mit FCS
A2	Intervention	Prüfintervention nicht Volanesorsen
A3	Endpunkte	Keine Erhebung patientenrelevanter Endpunkte
A4	Studiendesign	Keine randomisierte und kontrollierte Studie (RCT) Behandlungsdauer in den Studien von weniger als 24 Wochen
A5	Publikationstyp	Keine Volltextpublikation Publikationstyp ist Konferenzabstract, Poster, Studienregistereintrag, Survey, Review-Artikel, Editorial, Comment, Erratum, Note, News Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation Publikation liegt nicht in deutscher oder englischer Sprache vor

Eingeschlossen wurden RCT-Studien, die alle Einschlusskriterien, jedoch keines der Ausschlusskriterien erfüllten. Dabei gelten die Einschlusskriterien als erfüllt, wenn in der zu bewertenden Studie mindestens 80 % der Patienten die Einschlusskriterien bezüglich der Patientenpopulation und der Intervention erfüllen [55].

Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen

Zur Recherche nach weiteren Untersuchungen, die in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt sind, wurden die in Tabelle 4-5 und Tabelle 4-6 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Um eine möglichst umfassende Identifizierung weiterer Untersuchungen zu ermöglichen, wurde bei den Einschlusskriterien für die Patientenpopulation und die Intervention im Gegensatz zur Recherche nach RCT-Studien keine Einschränkung hinsichtlich des Anteils der diesen Kriterien entsprechenden Patienten an der Gesamtpopulation vorgenommen.

Tabelle 4-5: Einschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Volanesorsen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FCS

E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit FCS
E2	Intervention	Prüfintervention Volanesorsen
E3	Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt wie in Abschnitt 4.2.1 bzw. Tabelle 4-19 dargestellt
E4	Studiendesign	Interventionsstudie mit einer Behandlungsdauer in den Studien von mindestens 24 Wochen
E5	Publikationstyp	Veröffentlichung einer Volltextpublikation oder eines Studienberichts in deutscher oder englischer Sprache

Tabelle 4-6: Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Volanesorsen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FCS

A1	Patientenpopulation	Patientenpopulation keine erwachsenen Patienten mit FCS
A2	Intervention	Prüfintervention nicht Volanesorsen
A3	Endpunkte	Keine Erhebung patientenrelevanter Endpunkte
A4	Studiendesign	Keine Interventionsstudie Behandlungsdauer in den Studien von weniger als 24 Wochen
A5	Publikationstyp	Keine Volltextpublikation Publikationstyp ist Konferenzabstract, Poster, Studienregistereintrag, Survey, Review-Artikel, Editorial, Comment, Erratum, Note, News Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation Publikation liegt nicht in deutscher oder englischer Sprache vor

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.

Um die Vollständigkeit des Studienpools sicherzustellen, wurde eine bibliographische Literaturrecherche nach Studien mit Volanesorsen als Prüfintervention im Anwendungsgebiet FCS durchgeführt.

Diese Recherche erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank am 07.06.2019. Die hierzu verwendeten Suchstrategien und Suchbegriffe sind in Anhang 4-A für jede dieser Datenbanken im Detail beschrieben. Dabei wurde eine Suche nach der Prüfintervention Volanesorsen inklusive verschiedener alternativer Wirkstoff- und Produktnamen sowie deren Abwandlungen verwendet. Eine Jahreseinschränkung wurde nicht vorgenommen, berücksichtigt wurden Treffer in deutscher oder englischer Sprache.

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 Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

In Ergänzung zur bibliographischen Literaturrecherche wurde eine Suche in verschiedenen Studienregistern durchgeführt. Ziel dieser Suche war die Identifizierung aller abgeschlossenen, abgebrochenen sowie derzeit noch laufenden Studien, die zum Nachweis des Zusatznutzen von Volanesorsen bei der Behandlung von Patienten mit FCS herangezogen werden können.

Diese Recherche erfolgte den Vorgaben des G-BA entsprechend in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (WHO ICTRP) am 07.06.2019. Die hierzu verwendeten Suchstrategien und Suchbegriffe sind in Anhang 4-B für jede dieser Datenbanken im Detail beschrieben. Dabei wurde eine Suche nach der Prüflintervention Volanesorsen inklusive verschiedener alternativer Wirkstoff- und Produktnamen sowie deren Abwandlungen verwendet. Eine Jahreseinschränkung wurde nicht vorgenommen, berücksichtigt wurden Treffer in deutscher oder englischer Sprache.

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 geeigneter Studien aus den in den medizinischen Datenbanken und Studienregistern identifizierten Treffern wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Dazu wurden nach der Entfernung von Dubletten die in Abschnitt 4.2.2 festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien in einem zweistufigen Verfahren angewandt. Zuerst wurden Treffer anhand des Titels bzw. des Abstracts gesichtet, in einem zweiten Schritt wurde der verbliebene Studienpool anhand der Volltexte bewertet. Im Falle von abweichenden Beurteilungen war ein abschließendes Konsensverfahren durch beide Personen, gegebenenfalls auch unter Beteiligung einer dritten Person, vorgesehen.

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.

Zur Nutzenbewertung von Volanesorsen wird die pivotale RCT-Studie APPROACH dargestellt. Ergänzend wurden in diesem Dossier außerdem die Studien COMPASS und APPROACH OLE beschrieben. Die Studien APPROACH und COMPASS sind doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studien im Parallelgruppendesign. Diese Studien entsprechen daher der Evidenzstufe Ib und damit dem höchsten Evidenzgrad für klinische Studien. Bei APPROACH OLE handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie. Daher hat diese Studie eine niedrige Evidenzstufe, die Darstellung der Ergebnisse erlaubt jedoch eine Aussage über die Langzeitwirksamkeit und Langzeitsicherheit von Volanesorsen.

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials wurde nicht von der oben vorgegebenen Methodik abgewichen. Die Bewertung erfolgte dabei auf Studien- und im Anschluss auf Endpunktebene. Die Ergebnisse dieser Bewertungen sind in den Abschnitten 4.3.1.2.2 und 4.3.1.3.1 sowie in den Abschnitten 4.3.2.3.2.2 und 4.3.2.3.3 dargestellt und darüber hinaus 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)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ 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.

Design und Methodik der eingeschlossenen Studien werden in den Abschnitten 4.3.1.2.1 und 4.3.2.3.2.1 und im dazugehörigen Anhang 4-E abgebildet. Dabei folgt die Darstellung für die RCT-Studien APPROACH und COMPASS den Anforderungen des CONSORT-Statements. Bei der Studie APPROACH OLE handelt es sich um eine offene, einarmige Langzeitstudie, hier erfolgte die Darstellung anhand des TREND-Statements.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² 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.

³ 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.

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.

Die Nutzenbewertung von Volanesorsen basiert auf der die Zulassung begründenden pivotalen RCT-Studie APPROACH, ergänzend werden in diesem Dossier Ergebnisse aus den supportiven Studien COMPASS und APPROACH OLE dargestellt. Im Folgenden werden die Patientencharakteristika dieser Studien und daran anschließend die Patientenrelevanz und Validität einzelner Endpunkte beschrieben.

Patientencharakteristika

Die Studienpopulation der Studie APPROACH wurde anhand der Charakteristika Alter, Geschlecht, Ethnizität, Rasse, Region, *Body Mass Index* (BMI), durch Gensequenzierung bestätigte Typ 1-Hyperlipoproteinämie-auslösende Genmutationen und LPL-Aktivität im Post-Heparinplasma beschrieben (Tabelle 4-15). Zusätzlich wurden der Basiswert für die Nüchtern-Triglyzeride, verschiedene Aspekte der Krankengeschichte sowie eine potentielle vorhergehende Behandlung mit Glybera® oder eine potentielle vorhergehende oder begleitende Behandlung mit lipidsenkenden Medikamenten dargestellt (Tabelle 4-16 und Tabelle 4-17).

Bei der Studie COMPASS wurde die Studienpopulation anhand der Merkmale Alter, Geschlecht, Ethnizität, Rasse, Körpergewicht und BMI beschrieben (Tabelle 4-91). Darüber hinaus wurde der Basiswert für die Nüchtern-Triglyzeride, die Krankengeschichte von Pankreatitiden sowie eine potentielle vorhergehende oder begleitende Behandlung mit lipidsenkenden Medikamenten dargestellt (Tabelle 4-92 und Tabelle 4-93).

Die Studienpopulation der Studie APPROACH OLE wurde anhand der folgenden Charakteristika beschrieben: Alter, Geschlecht, Ethnizität, Rasse, BMI, durch Gensequenzierung bestätigte Typ 1-Hyperlipoproteinämie-auslösende Genmutationen und LPL-Aktivität im Post-Heparinplasma (Tabelle 4-91). Zusätzlich wurden der Basiswert für die Nüchtern-Triglyzeride, verschiedene Aspekte der Krankengeschichte sowie eine potentielle vorhergehende Behandlung mit Glybera® oder eine potentielle begleitende Behandlung mit lipidsenkenden Medikamenten dargestellt (Tabelle 4-92 und Tabelle 4-93).

Allgemein wiesen die Patienten in den Studien APPROACH und APPROACH OLE gemäß den Einschlusskriterien nach Studienprotokoll folgende Merkmale auf:

- eine Krankengeschichte einer Chylomikronämie, nachgewiesen durch die Dokumentation eines trüben Serums oder eines Nüchtern-Triglyzeridwertes von ≥ 880 mg/dL;

- FCS-Diagnose (Typ 1-Hyperlipoproteinämie) durch Dokumentation eines der folgenden Merkmale: Bestätigung einer bekannten Funktionsverlustmutation von Typ 1-auslösenden Genen (beispielsweise *LPL*, *APOC2*, *GPIHBP1* oder *LMF1*) oder LPL-Aktivität im Post-Heparinplasma von ≤ 20 % des normalen Wertes (nur APPROACH);
- Nüchtern-Triglyzeridwerte von ≥ 750 mg/dL beim Screening.

Außerdem mussten die Patienten eine fettarme Diät mit ≤ 20 g Fett pro Tag einhalten und den Konsum von Alkohol vermeiden und wurden zudem in beiden Studienarmen im Bedarfsfall symptomatisch behandelt (Best-Supportive-Care). Neben der diätstabilisierenden Run-in-Phase von mindestens sechs Wochen zu Beginn der Studie wurde die Einhaltung der Einschränkungen bezüglich Diät und Alkohol durch regelmäßige Beratungsgespräche während der gesamten Studiendauer unterstützt.

Die Patientenpopulation der Studie COMPASS umfasst Patienten mit Hypertriglyzeridämie, die gemäß den Einschlusskriterien des Studienprotokolls Nüchtern-Triglyzeridwerte von ≥ 500 mg/dL beim Screening aufwiesen. Die insgesamt sieben eingeschlossenen FCS-Patienten in dieser Studie wurden erst nach Ende der Rekrutierung für die Studie APPROACH identifiziert und erfüllen die für diese Studie oben aufgeführten Merkmale einer Chylomikronämie, einer FCS-Diagnose und erhöhter Nüchtern-Triglyzeridwerte von ≥ 750 mg/dL beim Screening. Auch bei der Studie COMPASS waren alle Patienten zu einer Diät sowie zu einer Reduktion des Alkoholkonsums angehalten.

Patientenrelevante Endpunkte

Die Nutzenbewertung von Volanesorsen erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte der Dimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit (Tabelle 4-7). Die Mortalität stellte in keiner Studie einen separat erhobenen Endpunkt dar, wurde aber im Rahmen der Sicherheit dargestellt.

Tabelle 4-7: Patientenrelevante Endpunkte zur Nutzenbewertung von Volanesorsen

Endpunktdimension	Bezeichnung des Endpunktes	APPROACH	COMPASS ^a	APPROACH OLE ^a
Mortalität		- ^b	- ^b	- ^b
Morbidität	Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte	✓	✓	✓
	Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen	✓	-	✓
	Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden	✓	- ^c	✓ ^d

	Veränderung des Gesundheitszustands anhand der visuellen Analogskala (VAS) des <i>EuroQol-5 Dimension (EQ-5D) Questionnaire</i>	✓	-	✓
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Veränderung der Lebensqualität anhand des <i>Short Form (36) Health Survey (SF-36)</i>	✓	-	✓
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse (unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche oder Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse, unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse)	✓	✓	✓
<p>a: Die Studien COMPASS und APPROACH OLE werden ergänzend in diesem Dossier dargestellt.</p> <p>b: Der Endpunkt Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheit erhoben. Es wurden keine Todesfälle berichtet.</p> <p>c: Unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden wurden im Rahmen der Sicherheit erhoben.</p> <p>d: Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 06.01.2017 gab es kein Ereignis einer Pankreatitis in dieser Studie. Für den Datenschnitt vom 20.06.2018 werden Pankreatitiden im Rahmen der Sicherheit berichtet.</p>				

Im Folgenden werden Patientenrelevanz und Validität der in diesem Dossier dargestellten Endpunkte beschrieben.

Morbidität

Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte

FCS ist eine schwerwiegende und sehr seltene genetisch bedingte Erkrankung des Lipidstoffwechsels, die sich durch extrem hohe Triglyzeridwerte im Blutserum auszeichnet. Dabei liegen die Triglyzeride primär in Chylomikronen vor [6], die als größte Lipoproteinpartikel den wesentlichen Transportweg für aus der Nahrung gewonnene Fette vom Darm in den Rest des Körpers darstellen. Die Entstehung von FCS beruht auf einer Funktionsstörung des LPL-abhängigen Abbaus von Triglyzeriden [50].

Triglyzeride sind nicht nur ein wichtiges diagnostisches Merkmal, sondern auch Teil des klinischen Erscheinungsbildes von FCS. In der Fachliteratur und den Behandlungsempfehlungen wird allgemein anerkannt, dass die Senkung der Triglyzeridwerte im Blutplasma das vorrangige Ziel im Management von FCS-Patienten ist [6-19]. Dies ist damit begründet, dass erhöhte Chylomikronwerte zu einer reduzierten Mikrozirkulation des Blutes in der Bauchspeicheldrüse und damit, wie auch das Auftreten der freien Fettsäuren im Pankreas, zu klinischen Symptomen wie beispielsweise schwere abdominale Schmerzen bzw. Folgeerkrankungen wie potentiell tödlich verlaufende akute Pankreatitiden führen können [8, 20-24, 32]. Die durch die stark erhöhten Triglyzeridwerte und die Chylomikronämie bedingten akuten Folgeerkrankungen sowie Langzeitkomplikationen beeinträchtigen in massiver Weise den Alltag betroffener FCS-Patienten [7, 18, 22-31].

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass FCS-Patienten ein höheres Risiko einer akuten Pankreatitis haben als Patienten mit moderat erhöhten oder gar normalen Triglyzeridwerten. So wiesen FCS-Patienten ein 360-fach höheres Risiko einer akuten Pankreatitis im Vergleich zu Patienten mit normalen Triglyzeridwerten von weniger als 440 mg/dL auf, und hatten immer noch ein 23-fach höheres Risiko im Vergleich zu Patienten mit moderaten

Triglyzeridwerten von 440–800 mg/dL [32]. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass mit höheren Triglyzeridwerten auch das Risiko für eine akute Pankreatitis [22, 25, 33–38] sowie das Ausmaß an Folgekomplikationen und die Sterblichkeit [18, 22, 24, 39] steigt. Diese Studien unterstreichen den Stellenwert, den die Reduktion der Triglyzeridwerte für die Behandlung von FCS-Patienten hat.

Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wurden verschiedene, *a priori* definierte Responderanalysen durchgeführt.

Dabei wurden für Patienten der Studie APPROACH und APPROACH OLE mit einem Basiswert für Nüchtern-Triglyzeride von ≥ 750 mg/dL absolute Schwellenwerte als Responsekriterien benutzt, die sich aus den diagnostischen Kriterien, dem klinischen Erscheinungsbild und den Risiken für Folgeerkrankungen wie akute Pankreatitiden ergeben:

- 750 mg/dL: Dieser Wert wurde als Einschlusskriterium beim Screening der Patienten der Studie APPROACH herangezogen, die zu diesem Zeitpunkt einen Wert von ≥ 750 mg/dL aufweisen mussten. Zudem hatten Patienten mit einer schweren Hypertriglyzeridämie und Triglyzeridwerten von ≥ 750 mg/dL einen schwereren Verlauf einer akuten Pankreatitis im Vergleich zu Patienten mit normalen oder nur moderat erhöhten Triglyzeridwerten [39].
- 500 mg/dL: In einer zwischen 1993 und 2007 durchgeführten Studie wurde gezeigt, dass das Risiko einer akuten Pankreatitis bei Patienten mit einem Triglyzeridwert von mehr als 500 mg/dL deutlich erhöht war (Hazard Ratio [95 % Konfidenzintervall]: 3,2 [1,99; 5,16], $p < 0,0001$) [33]. Dieser Wert wird auch in einer weiteren Publikation herangezogen [56].
- 880 mg/dL: Dieser Schwellenwert ist allgemein als charakteristischer Wert für Nüchtern-Triglyzeride in FCS-Patienten anerkannt [6, 19, 38, 57, 58] und wird zudem im Rahmen der Einschlusskriterien dieser Studie als eine Kenngröße zum Nachweis einer Chylomikronämie herangezogen. Zudem besteht laut der europäischen Leitlinie zum Management von Dyslipidämien ab einem Wert von 880 mg/dL ein klinisch bedeutsames Risiko einer Pankreatitis [38].
- 1000 mg/dL: Dieser Wert spielt eine zentrale Rolle bei der Risikobewertung in FCS-Patienten. So konnte in einer prospektiven Beobachtungsstudie gezeigt werden, dass Patienten mit einer schweren Hypertriglyzeridämie von ≥ 1000 mg/dL einer intensiveren Pflege bedürfen, ein vermehrtes Vorkommen einer pankreatischen Nekrose haben, ihre Organe häufiger versagen, und letztendlich eine erhöhte Sterblichkeit zeigen [22]. Darüber hinaus entwickelten in einer retrospektiven Studie mit 5500 erwachsenen Patienten mit schwerer Hypertriglyzeridämie von mehr als 1000 mg/dL insgesamt 5,4 % der Patienten eine akute Pankreatitis innerhalb eines siebenjährigen Zeitraums. Patienten mit einer akuten Pankreatitis hatten dabei einen signifikant höheren Basiswert für Triglyzeride als Patienten ohne akute Pankreatitis. Dabei wurde geschätzt, dass ab 1000 mg/dL für jede Erhöhung der Triglyzeridwerte um 100 mg/dL die Wahrscheinlichkeit einer akuten Pankreatitis um 3 % ansteigt [34].

Da die Einschlusskriterien der Studie COMPASS bezüglich der Nüchtern-Triglyzeridwerte im Vergleich zur pivotalen Studie APPROACH geringer waren (siehe auch Tabelle 4-92), wurden für die Studie COMPASS auch geringere Schwellenwerte von 150–500 mg/dL definiert.

Zusätzlich zu den oben genannten absoluten Schwellenwerten wurden verschiedene Werte für eine prozentuale Reduktion der Nüchtern-Triglyzeridwerte ($\geq 20\%$, $\geq 30\%$, $\geq 40\%$, $\geq 50\%$, $\geq 60\%$, $\geq 70\%$) als Responsekriterien verwendet.

Zusammenfassend wird die Reduktion der Nüchtern-Triglyzeridwerte als Verbesserung des Gesundheitszustands eingestuft, die gemäß dem 5. Kapitel § 3 der Verfo des G-BA einen therapeutisch bedeutsamen Effekt darstellt. Diese Einschätzung wird auch von der durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) einberufenen Expertengruppe geteilt, die die Reduktion der Triglyzeridwerte durch Volanesorsen als klinisch relevant einstuft und erwartet, dass sich dieser Effekt in der klinischen Praxis in einer Reduktion von Pankreatitiden widerspiegeln wird [46]. Daher werden Ergebnisse zur Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte als patientenrelevante Endpunkte beurteilt und in diesem Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen

Abdominale Schmerzen sind eines der Leitsymptome von FCS, und Patienten erfahren deren Intensität von leicht bis schwerwiegend. Diese Beschwerden können mehrfach pro Woche auftreten [18, 31, 44] und den Alltag der Patienten beeinträchtigen.

Die Patienten berichteten wöchentlich die maximale Intensität abdominaler Schmerzen in einem elektronischen Tagebuch, wobei der Schmerz einer numerischen Rating-Skala (NRS) von 0–10 zugeordnet werden konnte. Dabei entsprach kein Schmerz dem Wert 0, ein leichter Schmerz den Werten 1–3, ein moderater Schmerz den Werten 4–6 und ein schwerwiegender Schmerz den Werten 7–10.

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

Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden

Das höchste Risiko für FCS-Patienten stellt eine akute Pankreatitis dar, die unvorhersehbar und oftmals wiederholt auftreten und zudem tödlich verlaufen kann [18, 20, 22–24, 31, 32, 53, 59–61]. Es liegen zwar unterschiedliche Schätzungen über den Anteil der FCS-Patienten vor, neueren Angaben zufolge erfahren ungefähr 65–80 % aller FCS-Patienten eine akute Pankreatitis [23, 62].

Patienten mit einer akuten Pankreatitis bei einer gleichzeitig schweren Hypertriglyzeridämie (≥ 1000 mg/dL), wie sie auch bei FCS zu finden ist, bedürfen einer intensiveren Pflege, haben

ein vermehrtes Vorkommen einer pankreatischen Nekrose, ihre Organe versagen häufiger, und letztendlich kommt es zu einer erhöhten Sterblichkeit [18, 22, 24]. Bei Patienten mit einer ausgesprochenen Hypertriglyzeridämie, die eine pankreatische Nekrose oder ein persistierendes Multiorganversagen erleiden, kann die Mortalität auf bis zu 30 % ansteigen [18]. Darüber hinaus ziehen akute Pankreatitiden Langzeitkomplikationen nach sich, darunter chronische Pankreatitiden sowie das Auftreten eines pankreatogenen Diabetes mellitus vom Typ 3c und endokrine oder exokrine Insuffizienzen [21, 29]. Dabei kann eine permanente Schädigung der Bauchspeicheldrüse wie beispielsweise eine chronische Pankreatitis bereits durch einen einzelnen Pankreatitis-Schub ausgelöst werden [41-43]. Außerdem besteht ein erhöhtes Risiko für eine Pankreatitis aufgrund vorhergehender Episoden einer Pankreatitis [40].

Da das Auftreten von akuten Pankreatitiden im zeitlichen Verlauf sehr heterogen verteilt ist, wurden zur Datenanalyse wie bei allen anderen Endpunkten vergleichende Daten auf Basis der Volanesorsen- und der Kontrollgruppe herangezogen. Darüber hinaus wurde ein Patientenkollektiv definiert, das in den fünf Jahren vor Studienbeginn multiple, d.h. ≥ 2 akute Pankreatitiden gezeigt hat. Die hier eingeschlossenen Patienten weisen im Vergleich zur Gesamtpopulation womöglich eine größere Wahrscheinlichkeit auf, im Krankheitsverlauf, aber auch im Verlauf der Studie ein weiteres Ereignis einer akuten Pankreatitis zu zeigen [5, 40]. Diese Patienten stellen daher eine spezifische Risikogruppe für wiederholt auftretende akute Pankreatitiden dar und sind deshalb von besonderer klinischer Relevanz, zumal wie oben erwähnt eine permanente Schädigung der Bauchspeicheldrüse bereits durch einen einzelnen Pankreatitis-Schub ausgelöst werden kann [41-43]. Eine derartige Analyse kann daher positive Effekte von Volanesorsen aufdecken, die ansonsten eventuell verborgen bleiben würden.

Zur Endpunkterhebung wurde die Diagnose einer potentiellen akuten Pankreatitis durch ein verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee (*Pancreatitis Adjudication Committee*, PAC) bestätigt. Dieses Komitee bestand aus drei permanenten Mitgliedern, deren Beurteilung auf den *Revised Atlanta Diagnostic Criteria* für akute Pankreatitiden [63] beruhte. Diese Kriterien verlangen, dass zwei der folgenden drei Kriterien für die Diagnose einer akuten Pankreatitis erfüllt ist:

- abdominaler Schmerz, der vereinbar mit einer akuten Pankreatitis ist (akuter Beginn eines persistierenden, schwerwiegenden, epigastrischen Schmerzes, der oft in den Rücken ausstrahlt);
- Aktivität der Serumlipase (oder Amylase), die mindestens dreimal größer als das obere Ende des Normalwertes ist;
- charakteristische Befunde einer akuten Pankreatitis bei einer kontrastverstärkten Computertomographie, einer Magnetresonanztomographie oder eines transabdominalen Ultraschalls.

Da Patienten mit Hypertriglyzeridämie jedoch ein erhöhtes Risiko für wiederholt auftretende Pankreatitiden haben, wird im klinischen Alltag oft von den oben aufgeführten Kriterien

abgewichen [64] und ein pragmatischer Ansatz bei der Diagnose einer akuten Pankreatitis verfolgt. Zudem zeigen diese Patienten oft keine Auffälligkeiten in der Aktivität der Amylase [65], was an einer Interferenz mit dem entsprechenden Labortest liegen kann [66]. Um dennoch zu einer unabhängigen Beurteilung einer akuten Pankreatitis durch das Expertenkomitee auf Basis der vorhandenen Daten zu gelangen, wurde eine erweiterte Klassifikation vorgenommen, nach der die nachfolgend aufgeführten Gruppen als unabhängig bestätigte akute Pankreatitis gewertet wurden:

- Dokumentierte Pankreatitis: entsprechend den oben genannten *Revised Atlanta Diagnostic Criteria* für akute Pankreatitiden.
- Wahrscheinliche Pankreatitis: klinische Pankreatitis mit Dokumentation typischer klinischer Merkmale und eines abnormalen Wertes für Amylase/Lipase, der weniger als dreifach erhöht im Vergleich zur oberen Grenze des Normalwertes ist; dabei müssen alle folgenden Merkmale erfüllt sein:
 - abdominaler Schmerz, der vereinbar mit einer akuten Pankreatitis ist (akuter Beginn eines persistierenden, schwerwiegenden, epigastrischen Schmerzes, der oft in den Rücken ausstrahlt);
 - typische unterstützende Behandlung einer Pankreatitis ist initiiert (z.B. keine orale Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme, intravenöse Verabreichung von Flüssigkeit, Verschreibung von Analgetika [stärker als Paracetamol allein]);
 - Werte für Amylase oder Lipase sind erhöht, aber nicht über das dreifache der oberen Grenze des Normalwertes hinaus;
 - radiologische Untersuchungen nicht durchgeführt oder diagnostisch verwertbar;
 - Diagnose einer akuten Pankreatitis bei der Entlassung durch einen Oberarzt, keine alternative Diagnose vorgeschlagen.
- Mögliche Pankreatitis: Dokumentation typischer klinischer Merkmale einer Pankreatitis bei einem Patienten mit einer Krankengeschichte von Pankreatitiden; dabei müssen alle folgenden Merkmale erfüllt sein:
 - vorhergehende medizinische Diagnose einer akuten Pankreatitis;
 - abdominaler Schmerz, der vereinbar mit einer akuten Pankreatitis ist (akuter Beginn eines persistierenden, schwerwiegenden, epigastrischen Schmerzes, der oft in den Rücken ausstrahlt);
 - typische unterstützende Behandlung einer Pankreatitis ist initiiert (z.B. keine orale Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme, intravenöse Verabreichung von Flüssigkeit, Verschreibung von Analgetika [stärker als Paracetamol allein]);
 - Werte für die Serumamylase oder Serumlipase entweder normal, nicht bestimmt oder fehlend;
 - radiologische Untersuchungen nicht durchgeführt oder diagnostisch verwertbar;

- Diagnose einer akuten Pankreatitis bei der Entlassung durch den Arzt, keine alternative Diagnose.

Die Bestätigung einer akuten Pankreatitis wurde von zwei der drei Mitglieder des Expertenkomitees durchgeführt. War deren Urteil nicht einstimmig, wurde das dritte Mitglied hinzugezogen. Wurde auch in dieser Konstellation kein Konsens erreicht, fiel die Entscheidung durch den Vorsitzenden des Komitees.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass akute Pankreatitiden nicht nur unmittelbar vom Patienten wahrgenommen werden, sondern zudem potentiell tödlich verlaufen und mit der Entwicklung von Langzeitkomplikationen verbunden sein können. Daher wird die Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden bei FCS-Patienten als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft, eine Reduktion dieser Ereignisse stellt eine unmittelbare Verbesserung des Gesundheitszustands dar, die gemäß dem 5. Kapitel § 3 der VerFO des G-BA einen therapeutisch bedeutsamen Effekt repräsentiert.

Veränderung des Gesundheitszustands anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQol-5 Dimension (EQ-5D) Questionnaire

Die Verbesserung des Gesundheitszustands stellt gemäß dem 5. Kapitel § 3 der VerFO des G-BA einen therapeutisch bedeutsamen Effekt dar. Zur Beurteilung des Gesundheitszustands wurde die visuelle Analogskala (VAS) des *EuroQol-5 Dimension (EQ-5D) Questionnaire* herangezogen, krankheitsspezifische Messinstrumente stehen für Patienten mit diesem sehr seltenen Leiden nicht zur Verfügung.

Der EQ-5D beinhaltet die fünf Domänen Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden sowie Angst/Niedergeschlagenheit. Zusätzlich können Patienten ihren Gesundheitszustand auf einer VAS von 0 bis 100 einordnen, wobei 0 der schlechteste denkbare Gesundheitszustand und 100 der beste denkbare Gesundheitszustand ist.

Der EQ-5D ist ein etablierter und validierter generischer Fragebogen. Während die Darstellung der Ergebnisse aus den fünf Domänen nicht zur Nutzenbewertung herangezogen wird, ist die Verbesserung des Gesundheitszustands anhand der VAS ein im Allgemeinen anerkannter patientenrelevanter Endpunkt [67, 68].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Veränderung der Lebensqualität anhand des Short Form (36) Health Survey (SF-36)

Die Verbesserung der Lebensqualität stellt gemäß dem 5. Kapitel § 3 der VerFO des G-BA einen therapeutisch bedeutsamen Effekt dar. Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der *Short Form (36) Health Survey (SF-36)* herangezogen, krankheitsspezifische Messinstrumente stehen für Patienten mit diesem sehr seltenen Leiden derzeit noch nicht zur Verfügung.

Der SF-36 gilt als etablierter und validierter generischer Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und wird im Allgemeinen als patientenrelevanter Endpunkt zur Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens anerkannt [69-73].

Dieser Fragebogen umfasst 36 Fragen, die in acht Domänen „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Rollenfunktion“, „Körperliche Schmerzen“, „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“, „Vitalität“, „Soziale Funktionsfähigkeit“, „Emotionale Rollenfunktion“ und „Psychisches Wohlbefinden“ aufgeteilt werden. Diese verschiedenen Domänen werden zusätzlich zu einer körperlichen (*Physical Component Summary*, PCS) sowie zu einer psychischen (*Mental Component Summary*, MCS) Summenskala zusammengefasst.

Dem Manual des SF-36 ist zu entnehmen, dass eine *Minimal Important Difference* (MID) von $> 3,4$ Punkten für die Summenskala PCS bzw. von $> 4,6$ Punkten für die Summenskala MCS als geeignet zu betrachten ist [74, 75]. Für die einzelnen Domänen des SF-36 gelten außerdem folgende MIDs: Körperliche Funktionsfähigkeit – MID $> 4,3$ Punkte, Körperliche Rollenfunktion – MID $> 3,4$ Punkte, Körperliche Schmerzen – MID $> 6,2$ Punkte, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung – MID $> 7,2$ Punkte, Vitalität – MID $> 6,2$ Punkte, Soziale Funktionsfähigkeit – MID $> 6,9$ Punkte, Emotionale Rollenfunktion – MID $> 4,5$ Punkte und Psychisches Wohlbefinden – MID $> 6,2$ Punkte [74, 75]. Als Responderanalysen für die beiden Summenskalen werden außerdem die MIDs ≥ 3 und ≥ 5 Punkte dargestellt, die bereits in früheren Verfahren als die für den Patienten kleinste wahrnehmbare Veränderung anerkannt wurden [69-71, 76].

Dabei ist grundsätzlich zu bedenken, dass generische Fragebögen wie der SF-36 nicht unbedingt die für die betroffene Patientenpopulation relevante Problematik abbilden und dementsprechend oft auch nicht sensitiv genug sind, um eine therapiebedingte Verbesserung der Lebensqualität zu erfassen. Derzeit werden daher krankheitsspezifische Fragebögen für FCS-Patienten entwickelt [18, 31, 44]. Diese stehen aber noch nicht für die Erhebung in klinischen Studien zur Verfügung, so auch nicht für die in diesem Dossier dargestellte pivotale Studie APPROACH, der ersten in der Indikation FCS durchgeführten RCT-Studie der Phase III.

Zusammenfassend wird die Veränderung der Lebensqualität anhand des SF-36 als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie Therapieabbrüche oder Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse

Bei der Bewertung eines Arzneimittels kommt der Sicherheit und damit der Erfassung unerwünschter Ereignisse eine Bedeutung zu. Dementsprechend ist auch im 5. Kapitel § 3 der Verfo des G-BA die Verringerung von Nebenwirkungen als ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt aufgelistet. Daher werden im Rahmen dieses Dokuments behandlungsassoziierte unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse und

schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie alle behandlungsassoziierten unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch oder zum Tod führten, als patientenrelevante Endpunkte dargestellt. Dabei sind schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als unerwünschte Ereignisse definiert, die (a) den Tod eines Patienten zur Folge hatten, (b) unmittelbar lebensbedrohlich waren, (c) eine Einweisung ins Krankenhaus oder einen verlängerten Krankenhausaufenthalt erforderlich machten, (d) eine anhaltende oder schwerwiegende Behinderung oder Einschränkung oder (e) eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich zogen. Darüber hinaus wurde ein unerwünschtes Ereignis als ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis klassifiziert, wenn es (f) ein wichtiges medizinisches Ereignis war, das nicht tödlich oder lebensbedrohend war oder eine Hospitalisierung zur Folge hatte, sofern es nach einer angemessenen medizinischen Einschätzung den Patienten gefährdete und eine medizinische oder chirurgische Maßnahme zur Folge hatte, um eines der oben aufgezählten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zu verhindern.

Unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse

Zusätzlich wurden folgende, *a priori* definierte behandlungsassoziierte unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse dargestellt, die bei einer Behandlung mit subkutan verabreichten ASO wie Volanesorsen von Bedeutung sein könnten: Reduktion der Thrombozytenzahl, lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle, grippeähnliche Reaktionen und Blutungen.

Statistische Darstellung der Ergebnisse

Die Darstellung kontinuierlicher Variablen in diesem Dossier erfolgte mittels *a priori* definierter adjustierter Mittelwertdifferenzen. Zur Beurteilung und Quantifizierung der klinischen Relevanz wurden Responderanalysen oder *post-hoc* die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form des Hedges' g für statistisch relevante Unterschiede zwischen den Studienarmen berechnet. Dabei wurde gemäß den Vorgaben des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 angewendet, d.h., dass ein Effekt als klinisch relevant und quantifizierbar eingestuft wird, wenn das entsprechende Konfidenzintervall vollständig oberhalb bzw. unterhalb dieser Irrelevanzschwelle liegt [55].

Bei binären Variablen wurde das im Studienprotokoll *a priori* definierte OR dargestellt. Für Responderanalysen im Rahmen der Triglyzeridwerte basierte dieses *a priori* definierte Effektmaß auf einem mittels eines logistischen Regressionsmodells adjustierten OR. Dieses logistische Regressionsmodell war auch Grundlage für die *post-hoc* berechneten Responderanalysen des SF-36-Fragebogens. Im Rahmen dieser Responderanalysen des SF-36-Fragebogens wurde davon abweichend bei Vierfeldertafeln mit Nullzellen ein nichtadjustiertes OR berechnet, wobei dazu der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zelloberhäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert wurde. Für die Sicherheitsendpunkte wurden *post-hoc* als nichtadjustierte Effektschätzer das OR, das Relative Risiko (RR) sowie die Absolute Risikodifferenz (ARD) berechnet.

Wenn nicht anders vermerkt, folgen alle für dieses Dossier *post-hoc* berechneten Analysen den entsprechenden statistischen Methoden, die bereits für die Darstellung des jeweiligen patientenrelevanten Endpunktes im Studienbericht gewählt wurden.

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 Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ 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 Heterogenität⁶ 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

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ 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.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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.

Die Darstellung des Zusatznutzens des Arzneimittels für seltene Leiden Volanesorsen erfolgt anhand der pivotalen Phase III-Studie APPROACH. Ergänzend werden in diesem Dossier die supportiven Phase III-Studien COMPASS und APPROACH OLE beschrieben. Bei der Studie APPROACH handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie im Parallelgruppendesign mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen. Die Studie COMPASS ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie im Parallelgruppendesign, bei der im Gegensatz zur pivotalen Studie APPROACH nur eine Teilpopulation dem Anwendungsgebiet FCS entspricht (insgesamt sieben von 114 randomisierten Patienten). Die Behandlungsdauer in dieser Studie beträgt 26 Wochen. Bei der Studie APPROACH OLE handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie, in die sowohl FCS-Patienten aus den Indexstudien APPROACH und COMPASS als auch behandlungsnaive Patienten eingeschlossen wurden. Da die hier beschriebenen Studien aus medizinischen und methodischen Gründen nicht ausreichend miteinander vergleichbar sind, wurde eine Zusammenfassung der Ergebnisse als nicht sinnvoll erachtet und dementsprechend keine Meta-Analyse durchgeführt.

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.

In den Studien APPROACH, COMPASS und APPROACH OLE wurden verschiedene, *a priori* definierte Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Im Allgemeinen umfassen diese Sensitivitätsanalysen neben verschiedenen statistischen Analysemethoden (siehe Anhang 4-E) auch die Auswertung der *Per-Protocol Set* (PPS)-Population im Vergleich zur *Full Analysis Set* (FAS)-Population. Eine Definition dieser verschiedenen Populationen ist nachfolgend in Tabelle 4-8 gegeben.

Diese Sensitivitätsanalysen sind supportiv, es wird daraus kein Zusatznutzen abgeleitet, so dass auf eine detailliertere Darstellung der Ergebnisse verzichtet wird.

Tabelle 4-8: Definition der verschiedenen Analyse-Populationen

Population	Definition	Verwendung
APPROACH		
FAS	Alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhielten und einen Basiswert für Triglyzeride hatten, wurden als praktikable <i>Intent-To-Treat</i> (ITT)-Population gemäß der ICH-Leitlinie E9 definiert. Patienten wurden in der Behandlungsgruppe ausgewertet, in die sie randomisiert waren.	Primäre Analyse der Wirksamkeit
PPS	Teilmenge der FAS-Population, die mindestens neun der nach Studienprotokoll definierten ersten 13 Dosierungen erhielten und die keine wesentlichen Abweichungen vom Studienprotokoll aufwiesen, die eine Auswirkung auf die Bewertung von Wirksamkeit und Pharmakodynamik hätten. Die PPS-Population wurde vor der Entblindung definiert.	Sensitivitätsanalyse
Safety Set	Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhielten. Patienten wurden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet. Patienten, für die die Verblindung während der Studie aufgehoben wurde, wurden nicht von der Analyse ausgeschlossen.	Analyse der Sicherheit
COMPASS		
FAS	Alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhielten und einen Basiswert für Nüchtern-Triglyzeride hatten, wurden als praktikable ITT-Population gemäß der ICH-Leitlinie E9 definiert. Patienten, für die die Verblindung während der Studie aufgehoben wurde, wurden nicht von der Analyse ausgeschlossen.	Primäre Analyse der Wirksamkeit
PPS	Teilmenge der FAS-Population, die keine wesentlichen Abweichungen vom Studienprotokoll aufwiesen, die eine Auswirkung auf die Bewertung von Wirksamkeit und Pharmakodynamik hätten. Die PPS-Population wurde vor der Entblindung definiert.	Sensitivitätsanalyse
Safety Set	Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhielten. Patienten wurden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet. Patienten, für die die Verblindung während der Studie aufgehoben wurde, wurden nicht von der Analyse ausgeschlossen.	Analyse der Sicherheit
APPROACH OLE		
FAS	Alle Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden und mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhielten und einen Basiswert für Triglyzeride innerhalb dieser Studie hatten, wurden als praktikable ITT-Population gemäß der ICH-Leitlinie E9 definiert.	Primäre Analyse der Wirksamkeit
PPS	Teilmenge der FAS-Population, die mindestens neun der nach Studienprotokoll definierten ersten 13 Dosierungen erhielten und die keine wesentlichen Abweichungen vom Studienprotokoll aufwiesen, die eine Auswirkung auf die Bewertung von Wirksamkeit und Pharmakodynamik hätten. Die PPS-Population wird vor Schließung der Studiendatenbank definiert.	Sensitivitätsanalyse

Population	Definition	Verwendung
<i>Safety Set</i>	Alle Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden und mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhielten.	Analyse der Sicherheit
FAS: Full Analysis Set; PPS: Per-Protocol Set; ITT: Intent-To-Treat		

Da für die Studie APPROACH abdominale Schmerzen und unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden als patientenrelevante Endpunkte in der Kategorie Morbidität dargestellt werden, wurde *post-hoc* im Rahmen dieses Dossiers eine Sensitivitätsanalyse der Sicherheitsendpunkte (Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, einem schweren unerwünschten Ereignis, einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis oder einem unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch oder Tod führte) auf Ebene der Effektschätzer durchgeführt. Dazu wurden folgende unerwünschte Ereignisse auf Ebene der *Preferred Terms* von der Analyse ausgenommen: „abdominale Beschwerden“, „Bauch aufgetrieben“, „Abdominalschmerz“, „Schmerzen Oberbauch“, „Pankreatitis“ und „Pankreatitis akut“.

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.

Subgruppenanalysen – RCT-Studien

Subgruppenanalysen gemäß den Vorgaben des G-BA

Gemäß den Vorgaben des G-BA sollen, soweit sinnvoll, Subgruppenanalysen für folgende Faktoren berücksichtigt werden: Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. Krankheitsstadium sowie Zentrums- und Ländereffekte.

In der pivotalen RCT-Studie APPROACH waren die Subgruppenanalysen für Geschlecht (männlich / weiblich), Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre) und Region (Nordamerika / Europa / andere) für den primären und patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkt „Prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“ vom Basiswert zu Monat 3 sowie für die Zeitpunkte Monat 6 und Monat 12 *a priori* im Studienprotokoll definiert.

Eine Darstellung möglicher Effekte aufgrund der Krankheitsschwere bzw. des Krankheitsstadiums wurde generell nicht vorgenommen, da für FCS keine dementsprechende Einteilung der Krankheit bekannt ist.

In diesem Dossier dargestellte Subgruppenanalysen

Insgesamt werden in diesem Dossier folgende, teilweise *a priori* definierte Subgruppenanalysen und Ausprägungen für die Studie APPROACH dargestellt⁷:

- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Rasse (weiß / asiatisch / andere)
- Ethnizität (Hispanisch oder Latino / nicht Hispanisch oder Latino)
- Region (Nordamerika / Europa / andere)
- Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten (ja / nein)

⁷ Eine detaillierte Darstellung, welche Subgruppenanalyse *a priori* definiert, *post-hoc* berechnet und im Studienbericht dargestellt oder *post-hoc* für dieses Dossier nachberechnet wurde, findet sich in den Übersichtstabellen für die Interaktions-p-Werte der jeweiligen Endpunkte in Abschnitt 4.3.1.3.2.

- Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung bei Patienten, die die Studie abgeschlossen haben (ja / nein)
- Abschluss der Studie (ja / nein)
- Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 (ja / nein)
- Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung (ja / nein)
- Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung (ja / nein)

Diese Subgruppenanalysen wurden den Vorgaben des G-BA entsprechend *post-hoc* für alle in diesem Dossier präsentierten patientenrelevanten Endpunkte der Studie APPROACH berechnet, falls sie nicht bereits im Studienbericht präsentiert wurden⁷.

Begründung für die Auswahl der Subgruppenmerkmale und deren Ausprägungen

Zur Darstellung der Subgruppe „Alter“ wurden die Merkmalsausprägungen derart gewählt, dass sie die relevanten Altersgruppen Erwachsene (18–64 Jahre) und Senioren (≥ 65 Jahre) abdecken. Bei der Darstellung der Subgruppen „Rasse“, „Ethnizität“ und „Region“ wurden der Studie entsprechend sinnvolle Aufteilungen vorgenommen.

Obwohl lipidsenkende Medikamente wie Omega-3-Fettsäuren oder Fibrate keine Wirksamkeit bei der Behandlung von Patienten mit FCS zeigen [6-8, 11, 12, 14-16, 51, 53, 54], wurde aufgrund bisher fehlender Behandlungsalternativen ein hoher Anteil der in die Studie APPROACH aufgenommen Patienten mit diesen Mitteln vorbehandelt (Tabelle 4-16) und durften entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien des Studienprotokolls diese Medikamente unter Umständen begleitend während der Studie einnehmen (Tabelle 4-17, Anhang 4-E). Daher wurde eine Subgruppenanalyse für eine begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten vorgenommen.

Gemäß der SmPC ist die Dosierungsfrequenz von Volanesorsen (Waylivra[®]) unter anderem je nach Thrombozytenzahl eines Patienten anzupassen [1-3]. Daher wurde eine Analyse der Subgruppe „Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung bei Patienten, die die Studie abgeschlossen haben“ vorgenommen. Des Weiteren kam es in der Studie APPROACH bei mehreren Patienten zu einem Studienabbruch (siehe 4.3.1.3.1.6), so dass zusätzlich eine Subgruppe „Abschluss der Studie“ in die Darstellung der Ergebnisse aufgenommen wurde.

Abdominale Schmerzen [18, 31, 44] und akute Pankreatitiden [18, 20, 22-24, 31, 53, 59-61] gehören zu den wesentlichen und schwerwiegenden klinischen Erscheinungsbildern von FCS. Dementsprechend wurden die Studienergebnisse für unter Umständen besonders betroffene Patienten mittels der Subgruppen „Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1“ und „Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung“ analysiert. Da das Auftreten von akuten Pankreatitiden im zeitlichen Verlauf sehr heterogen verteilt ist, wurde zusätzlich eine Subgruppenanalyse für die Patienten vorgenommen, die in den fünf Jahren vor Studienbeginn multiple akute Pankreatitiden gezeigt haben („Multiple (d.h. ≥ 2)“).

unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung“). Diese Patienten weisen im Vergleich zur Gesamtpopulation eine womöglich größere Wahrscheinlichkeit auf, im Krankheitsverlauf, aber auch im Verlauf der Studie ein weiteres Ereignis einer akuten Pankreatitis zu zeigen [5, 40]. Diese Patienten stellen daher eine spezifische Risikogruppe für wiederholt auftretende akute Pankreatitiden dar und sind deshalb von besonderer klinischer Relevanz, zumal eine permanente Schädigung der Bauchspeicheldrüse wie beispielsweise eine chronische Pankreatitis bereits durch einen einzelnen Pankreatitis-Schub ausgelöst werden kann [41-43].

Darstellung der Subgruppenanalysen

Gemäß der Methodik des IQWiG [55] wurden *post-hoc* Interaktionstests aller untersuchten Subgruppen berechnet und in diesem Dossier dargestellt. Dabei werden bei einem statistisch signifikanten Interaktionstest auch die entsprechenden Ergebnisse der Subgruppenanalyse im Detail berichtet. Liefert der Interaktionstest hingegen einen nicht signifikanten p-Wert, wird auf eine spezifische Darstellung der Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen verzichtet. Dazu wurde dem IQWiG folgend eine Effektmodifikation als signifikant eingestuft, wenn der dazugehörige Interaktionstest einen p-Wert von $\leq 0,05$ aufweist.

Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Für die ergänzend dargestellten Studien COMPASS und APPROACH OLE wurden *a priori* keine für dieses Dossier relevanten Subgruppen definiert.

Dem Studienbericht folgend wurde innerhalb der Studie COMPASS eine gesonderte Darstellung für Patienten, die auf eine zweiwöchentliche Behandlung mit Volanesorsen nach Woche 13 umgestellt wurden, sowie eine deskriptive statistische Darstellung ausgewählter Endpunkte für hypertriglyzeridämische Patienten mit diagnostizierten FCS vorgenommen.

Daten der einarmigen Langzeitstudie APPROACH OLE wurden deskriptiv analysiert, eine Darstellung dieser Daten erfolgt dem Studienprotokoll entsprechend für die meisten Endpunkte aufgeteilt nach dem Vorbehandlungsstatus der Patienten. Die Patienten waren dabei entweder behandlungsnaiv oder mit Volanesorsen vorbehandelt in den Indexstudien CS6 (APPROACH) oder CS16 (COMPASS). Die behandlungsnaive Gruppe umfasste neben neu aufgenommenen Patienten auch placebokontrollierte Patienten aus den Indexstudien APPROACH und COMPASS. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 06.01.2017 waren unter den behandlungsnaiven Patienten 17 Placebo-behandelte Patienten aus der Indexstudie APPROACH und ein Placebo-behandelter Patient aus der Indexstudie COMPASS. Weitere elf Patienten waren mit Volanesorsen vorbehandelt und stammten ausschließlich aus der Indexstudie APPROACH. Für den auch im *European Public Assessment Report* (EPAR) erwähnten Datenschnitt der Studie APPROACH OLE vom 20.06.2018 werden Daten von insgesamt 68 Patienten dargestellt. Dabei waren 51 Patienten behandlungsnaiv, weitere 17 Patienten waren in den Indexstudien APPROACH oder COMPASS mit Volanesorsen vorbehandelt.

Für die weiteren Untersuchungen COMPASS und APPROACH OLE wurde auf eine Darstellung der Subgruppen nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw.

Krankheitsstadium sowie Zentrums- und Ländereffekte aus mehreren Gründen verzichtet. Erstens ist nach dem allgemeinen medizinischen Kenntnisstand über FCS nicht bekannt, dass sich Geschlecht oder Alter auf den Krankheitsverlauf auswirken [1-3], eine Einteilung nach Krankheitsschwere erfolgt für FCS nicht (siehe Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Studie APPROACH in diesem Abschnitt). Des Weiteren zeigen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der pivotalen RCT-Studie APPROACH keine endpunktübergreifenden systematischen Effektmodifikationen (Abschnitt 4.3.1.3.2).

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 Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁸. 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“⁹, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁰ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹¹, 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 ist¹².

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

⁸ 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.

⁹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁰ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹¹ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹² B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹³.

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

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

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- 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 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
ISIS 304801-CS6 (APPROACH)	Ja (pivotale Studie)	Ja	Abgeschlossen	Behandlungsdauer: 52 Wochen	Volanesorsen, Placebo
ISIS 304801-CS16 (COMPASS)	Ja (supportive Studie)	Ja	Abgeschlossen	Behandlungsdauer: 26 Wochen	Volanesorsen, Placebo
ISIS 304801-CS2	Ja (supportive Studie)	Ja	Abgeschlossen	Behandlungsdauer: 13 Wochen	Volanesorsen, Placebo

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

Die in Tabelle 4-9 gelisteten Informationen bilden den Studienstatus zum 07.06.2019 ab.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ISIS 304801-CS16 (COMPASS)	Die Studie ISIS 304801-CS16 ist eine Phase III-Studie, deren primäres Ziel die Evaluierung der Wirksamkeit und der Sicherheit von Volanesorsen war. Durchgeführt wurde diese Studie mit insgesamt 114 Patienten, von denen 113 eine Studienmedikation erhielten. Von diesen 113 Patienten hatten 106 Patienten eine Hypertriglyzeridämie, dagegen wurden lediglich sieben Patienten mit FCS aufgenommen. Daher ist das Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation, siehe Tabelle 4-3) nicht erfüllt. Diese Studie wird ergänzend in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.
ISIS 304801-CS2	Die Studie ISIS 304801-CS2 ist eine Phase II-Studie, deren primäres Ziel die Evaluierung der Pharmakodynamik von Volanesorsen war. Durchgeführt wurde diese Studie mit 89 Patienten mit schwerer oder unkontrollierter Hypertriglyzeridämie. Zusätzlich zu diesen 89 Patienten wurden drei Patienten mit FCS untersucht, die alle mit Volanesorsen behandelt, also nicht kontrolliert wurden. Zudem wird die Behandlungsphase mit nur 13 Wochen als zu kurz für die Bewertung von FCS als chronische genetisch bedingte Erkrankung im Sinne der Nutzenbewertung erachtet. Daher sind die Einschlusskriterien E1 (Patientenpopulation, siehe Tabelle 4-3) und, für FCS-Patienten, E4 (Studiendesign, siehe Tabelle 4-3) nicht erfüllt.

Die in Tabelle 4-10 benannten Studien erfüllen nicht die für den Abschnitt 4.3.1 definierten Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4-3), die Studie COMPASS erfüllt jedoch die für die weiteren Untersuchungen definierten Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4-5) und wird daher zusammen mit der offenen, einarmigen Studie APPROACH OLE (ISIS 304801-CS7) ergänzend in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die Nutzenbewertung von Volanesorsen basiert auf der die Zulassung begründenden pivotalen Studie APPROACH, einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen Studie im Parallelgruppendesign. Darüber hinaus werden ergänzend die supportiven Studien COMPASS und APPROACH OLE in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

Um die Vollständigkeit des Studienpools für RCT-Studien sicherzustellen, wurde eine bibliographische Literaturrecherche nach RCT-Studien mit Volanesorsen als Prüfintervention im Anwendungsgebiet FCS durchgeführt.

Die bibliographische Literaturrecherche wurde am 07.06.2019 durchgeführt und liegt damit den Anforderungen entsprechend nicht länger als 3 Monate vor Einreichung des hier vorliegenden Dossiers zurück.

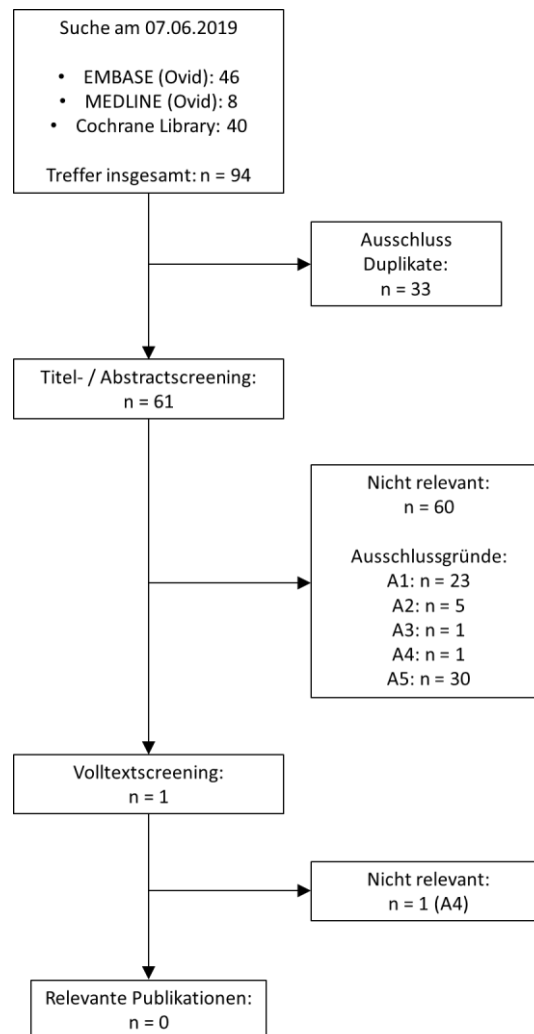


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Volanesorsen im Anwendungsgebiet FCS.

In den durchsuchten Datenbanken (Anhang 4-A) konnten insgesamt 94 Treffer erzielt werden. Nach Ausschluss von 33 Dubletten und nicht relevanten Treffern anhand der in Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4 definierten Ein- und Ausschlusskriterien verblieben keine relevanten Treffer (Abbildung 4-1). Die Publikation zur Studie APPROACH wurde in einer Handsuche kurz vor Einreichung des Dossiers identifiziert [5].

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 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – 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)
ISIS 304801-CS6 (APPROACH)	clinicaltrials.gov [77] EU-CTR [78] WHO ICTRP [79, 80] PharmNet.Bund [81]	Ja	Ja [5] ^b	Abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: Diese Publikation wurde in einer Handsuche kurz vor Einreichung des Dossiers identifiziert. Die in der bibliografische Literaturrecherche vom 07.06.2019 identifizierten Treffer erfüllen nicht das Einschlusskriterium E5 (Publikationstyp, siehe Tabelle 4-3).</p>				

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

Die in Tabelle 4-11 gelisteten Informationen stammen aus einer Recherche vom 07.06.2019.

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 4-12: 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])
placebokontrolliert ^d						
ISIS 304801-CS6 (APPROACH)	Ja	Ja	Nein	Ja [62]	Ja [77-81]	Ja [5] ^d
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend. ^e						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Diese Publikation wurde in einer Handsuche kurz vor Einreichung des Dossiers identifiziert.</p> <p>e: Bei der Phase III-Studie APPROACH mussten die Patienten entsprechend der SmPC eine fettarme Diät von ≤ 20 g Fett pro Tag einhalten und Alkohol vermeiden und wurden zudem in beiden Studienarmen im Bedarfsfall symptomatisch behandelt (Best-Supportive-Care). Neben der diätstabilisierenden Run-in-Phase von mindestens sechs Wochen zu Beginn der Studie wurde die Einhaltung der Einschränkungen bezüglich Diät und Alkohol durch regelmäßige Beratungsgespräche während der gesamten Studiendauer unterstützt.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. 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 4-13: 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
APPROACH	Phase III, RCT, doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert, multizentrisch im Parallelgruppen-design	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene Patienten (männlich und weiblich, ≥ 18 Jahre) • Krankengeschichte: Chylomikronämie (trübes Serum oder Nüchtern-Triglyzeridwerte von ≥ 880 mg/dL) • diagnostiziertes FCS (Genmutation oder LPL-Aktivität im Post-Heparinplasma ≤ 20 % der normalen Laborwerte) • Nüchtern-Triglyzeridwerte ≥ 750 mg/dL beim Screening • Einhaltung einer Diät mit ≤ 20 g Fett pro Tag während der Studie • Vermeidung von Alkohol 	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo (n = 34) • Volanesorsen (n = 33) 	<ul style="list-style-type: none"> • Screening und Stabilisierung der Diät: bis zu acht Wochen • Behandlung: 52 Wochen • Nachbeobachtung: 13 Wochen 	<ul style="list-style-type: none"> • Ort: USA (12 Zentren), Spanien (5), UK (4), Kanada (4), Frankreich (3), Italien (3), Deutschland (2), Israel (2), Brasilien (2), Niederlande (1), Ungarn (1), Südafrika (1) • Zeitraum: 08/2014 – 12/2016 Screening des ersten Patienten: 08/2014 Letzte Dosierung letzter Patient: 12/2016 	<ul style="list-style-type: none"> • Primärer Endpunkt: Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte (Monat 3) • Weitere Endpunkte: Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte (Monat 6 und 12) Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden Veränderung des Gesundheitszustands anhand der EQ-5D-VAS Veränderung der Lebensqualität anhand des SF-36 Sicherheit (unerwünschte und schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche und Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse, unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse)

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

Studie	Placebo	Volanesorsen	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
APPROACH	Placebo, eine Fertigspritze à 1,5 mL wöchentlich + Einhaltung einer Diät und Vermeidung von Alkohol	285 mg Volanesorsen, eine Fertigspritze à 1,5 mL 200 mg/mL Volanesorsen-Natrium, d.h. 300 mg Volanesorsen-Natrium wöchentlich; Gemäß der Fachinformation ist eine Reduktion der Dosierungsfrequenz oder eine temporäre Unterbrechung der Dosierung bei abfallender Thrombozytenzahl empfohlen. + Einhaltung einer Diät und Vermeidung von Alkohol	Run-in-Phase: Stabilisierung der fettarmen Diät für mindestens sechs Wochen

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

Merkmal	Placebo (N = 33)	Volanesorsen (N = 33)	Gesamt (N = 66)
APPROACH			
Alter bei der informierten Einwilligung (Jahre) Mittelwert (SD)	46 (14)	47 (13)	46 (13)
Altersgruppe [n (%)]			
18–65 Jahre	31 (93,9)	30 (90,9)	61 (92,4)
≥ 65 Jahre	2 (6,1)	3 (9,1)	5 (7,6)
Geschlecht [n (%)]			
weiblich	19 (57,6)	17 (51,5)	36 (54,5)
männlich	14 (42,4)	16 (48,5)	30 (45,5)
Ethnizität [n (%)]			
hispanisch oder Latino	7 (21,2)	7 (21,2)	14 (21,2)
nicht hispanisch oder Latino	26 (78,8)	26 (78,8)	52 (78,8)
Rasse [n (%)]			
weiß	29 (87,9)	24 (72,7)	53 (80,3)
schwarz oder Afro-Amerikanisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
asiatisch	4 (12,1)	7 (21,2)	11 (16,7)
Ureinwohner Nordamerikas oder Indigene aus Alaska	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

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

Indigene aus Hawaii oder Einwohner anderer pazifischer Inseln	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
andere Rasse	0 (0,0)	2 (6,1)	2 (3,0)
Region [n (%)]			
Europa	18 (54,5)	18 (54,5)	36 (54,5)
Nordamerika	14 (42,4)	11 (33,3)	25 (37,9)
andere	1 (3,0)	4 (12,1)	5 (7,6)
BMI (kg/m ²)			
Mittelwert (SD)	24,1 (4,7)	25,9 (6,5)	25,0 (5,7)
durch Gensequenzierung bestätigte Typ 1-Hyperlipoproteinämie-auslösende Genmutationen [n (%)]			
gesamt (bezogen auf N)	25 (75,8)	25 (75,8)	50 (75,8)
davon (bezogen auf n)			
<i>LPL</i>	24 (96,0)	17 (68,0)	41 (82,0)
<i>APOA5</i>	1 (4,0)	1 (4,0)	2 (4,0)
<i>GPIHBP1</i>	2 (8,0)	5 (20,0)	7 (14,0)
<i>LMF1</i>	0 (0,0)	2 (8,0)	2 (4,0)
<i>APOC2</i>	0 (0,0)	1 (4,0)	1 (2,0)
LPL-Aktivität im Post-Heparinplasma \leq 20 % der normalen Laborwerte [n (%)]			
ja	18 (54,5)	18 (54,5)	36 (54,5)
nein	11 (33,3)	10 (30,3)	21 (31,8)
fehlender Wert	4 (12,1)	5 (15,2)	9 (13,6)
N: Patientenzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; %: bezogen auf N; SD: Standardabweichung			

Tabelle 4-16: Wesentliche Basiswerte und Krankengeschichte der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Placebo (N = 33)	Volanesorsen (N = 33)	Gesamt (N = 66)
APPROACH			
Basiswert für Nüchtern-Triglyzeride (mg/dL); normaler Bereich: 50–150 mg/dL			
Mittelwert (SD)	2152 (1153)	2267 (1259)	2209 (1199)
Median (P25, P75)	2012 (1130, 3026)	1891 (1328, 3098)	1985 (1179, 3047)
Minimum, Maximum	631, 5475	347, 5660	347, 5660
Krankengeschichte: FCS-Diagnose vor dem Screening [n (%)]	29 (87,9)	20 (60,6)	49 (74,2)
Krankengeschichte: bestätigte Typ 1-Hyperlipoproteinämie-auslösende Funktionsverlust-Genmutationen [n (%)]	22 (66,7)	16 (48,5)	38 (57,6)
Krankengeschichte: Retinale Lipämie [n (%)]	9 (27,3)	5 (15,2)	14 (21,2)

Krankengeschichte: Eruptive Xanthome vor dem Screening [n (%)]	9 (27,3)	6 (18,2)	15 (22,7)
Krankengeschichte: Dokumentierte Diagnose einer akuten Pankreatitis [n (%)]	26 (78,8)	24 (72,7)	50 (75,8)
wenn nein, schwere abdominale Schmerzen [n (%)]	0 (0,0)	2 (22,2)	2 (12,5)
Krankengeschichte: Diabetes mellitus vom Typ 2 [n (%)]	4 (12,1)	6 (18,2)	10 (15,2)
Vorhergehende Behandlung mit Glybera® [n (%)]	5 (15,2)	2 (6,1)	7 (10,6)
Vorhergehende lipidsenkende Therapie mit Fibraten [n (%)]	15 (45,4)	17 (51,5)	32 (48,5)
Fenofibrat	11 (33,3)	9 (27,3)	20 (30,3)
Gemfibrozil	3 (9,1)	3 (9,1)	6 (9,1)
Ciprofibrat	0 (0,0)	4 (12,1)	4 (6,1)
Bezafibrat	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)
Clofibrat	1 (3,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
Fibrate	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)
Vorhergehende lipidsenkende Therapie mit HMG-CoA-Reduktasehemmern [n (%)]	4 (12,1)	9 (27,3)	13 (19,7)
Atorvastatin	0 (0,0)	5 (15,2)	5 (7,6)
Rosuvastatin	2 (6,1)	2 (6,1)	4 (6,1)
Rosuvastatin-Calcium	2 (6,1)	1 (3,0)	3 (4,5)
Atorvastatin-Calcium	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)
Pravastatin	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)
Vorhergehende Therapie mit anderen lipidmodifizierenden Substanzen [n (%)]	9 (27,3)	10 (30,3)	19 (28,8)
Ethylester von Omega-3-Fettsäuren	5 (15,2)	5 (15,2)	10 (15,2)
Fischöl	1 (3,0)	3 (9,1)	4 (6,1)
Epacaps/06852001/	2 (6,1)	1 (3,0)	3 (4,5)
Omega-3-Triglyzeride	1 (3,0)	1 (3,0)	2 (3,0)
Vorhergehende Therapie mit HMG-CoA-Reduktasehemmern in Kombination mit anderen lipidmodifizierenden Substanzen [n (%)]	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)
Inegy	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; %: bezogen auf N; SD: Standardabweichung</p> <p>Wie im Addendum zum Studienbericht aufgeführt, wurde bei insgesamt sechs Patienten die Information zur Stratifizierung auf Basis Krankengeschichte von Pankreatitiden sowie der Einnahme von Fibraten und/oder von ärztlich verschriebenen Omega-3-Fettsäuren inkorrekt in das <i>Interactive Voice/Web-Response System</i> (IXRS) aufgenommen. Als Sensitivitätsanalyse wurde beispielhaft der primäre Endpunkt untersucht. Hierbei zeigte sich, dass die oben beschriebene inkorrekte Stratifizierung keine Auswirkung auf die Ergebnisse für den primären Endpunkt hat, dessen Analyse im Original-Studienbericht auf einem Modell unter Berücksichtigung des tatsächlichen Stratums beruht.</p>			

Tabelle 4-17: Begleitend eingenommene Arzneimittel zur Lipidsenkung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmals	Placebo (N = 33)	Volanesorsen (N = 33)	Gesamt (N = 66)
APPROACH			
Begleitende Einnahme von Fibraten [n (%)]	15 (45,5)	17 (51,5)	32 (48,5)
Fenofibrat	11 (33,3)	9 (27,3)	20 (30,3)
Gemfibrozil	3 (9,1)	3 (9,1)	6 (9,1)
Ciprofibrat	0 (0,0)	4 (12,1)	4 (6,1)
Bezafibrat	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)
Clofibrat	1 (3,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
Fibrate	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)
Begleitende Einnahme von HMG-CoA-Reduktasehemmern [n (%)]	5 (15,2)	9 (27,3)	14 (21,2)
Atorvastatin	1 (3,0)	5 (15,2)	6 (9,1)
Rosuvastatin	2 (6,1)	2 (6,1)	4 (6,1)
Rosuvastatin-Calcium	2 (6,1)	1 (3,0)	3 (4,5)
Atorvastatin-Calcium	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)
Pravastatin	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)
Begleitende Einnahme von anderen lipidmodifizierenden Substanzen [n (%)]	9 (27,3)	10 (30,3)	19 (28,8)
Ethylester von Omega-3-Fettsäuren	5 (15,2)	5 (15,2)	10 (15,2)
Fischöl	1 (3,0)	3 (9,1)	4 (6,1)
Epacaps/06852001/	2 (6,1)	1 (3,0)	3 (4,5)
Omega-3-Triglyzeride	1 (3,0)	1 (3,0)	2 (3,0)
Begleitende Einnahme von HMG-CoA-Reduktasehemmern in Kombination mit anderen lipidmodifizierenden Substanzen [n (%)]	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)
Inegy	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)
N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; %: bezogen auf N			

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.

Es wurde mit der Studie APPROACH eine randomisierte, kontrollierte Studie identifiziert, die die in Tabelle 4-3 zusammengefassten Einschlusskriterien erfüllt und die als pivotale

Studie die Zulassung von Volanesorsen begründet. Bei dieser Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie, bei der die Patienten eine fettarme Diät von ≤ 20 g Fett pro Tag einhalten und Alkohol vermeiden mussten und zudem in beiden Studienarmen im Bedarfsfall symptomatisch behandelt wurden (Best-Supportive-Care). Neben der diätstabilisierenden Run-in-Phase von mindestens sechs Wochen zu Beginn der Studie wurde die Einhaltung der Einschränkungen bezüglich Diät und Alkohol durch regelmäßige Beratungsgespräche während der gesamten Studiendauer unterstützt.

Beschreibung der Studie APPROACH

Studiendesign

Bei der pivotalen Studie APPROACH handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das primäre Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit von Volanesorsen im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte vom Basiswert zu Monat 3 bei Patienten mit FCS zu bewerten. Sekundäre und explorative Ziele dieser Studie zielten auf die Beurteilung der Wirksamkeit auf Basis weiterer Endpunkte ab, darunter patientenberichtete abdominale Schmerzen, unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden oder Lebensqualität. Ein weiteres Ziel war zudem die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Volanesorsen.

Die Patienten wurden in einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 auf die Studienarme Placebo und Volanesorsen randomisiert. Dabei wurde die Randomisierung stratifiziert nach einer möglichen Krankengeschichte von Pankreatitiden sowie nach der Einnahme von Fibraten und/oder von ärztlich verschriebenen Omega-3-Fettsäuren. Wie im Addendum zum Studienbericht aufgeführt, wurde bei insgesamt sechs Patienten die Information zur Stratifizierung auf Basis Krankengeschichte von Pankreatitiden sowie der Einnahme von Fibraten und/oder von ärztlich verschriebenen Omega-3-Fettsäuren inkorrekt in das *Interactive Voice/Web-Response System* (IXRS) aufgenommen. Als Sensitivitätsanalyse wurde beispielhaft der primäre Endpunkt untersucht. Hierbei zeigte sich, dass die inkorrekte Stratifizierung keine Auswirkung auf die Ergebnisse für den primären Endpunkt hat, dessen Analyse im Original-Studienbericht auf einem Modell unter Berücksichtigung des tatsächlichen Stratums beruht. Den Patienten in der Kontrollgruppe wurde einmal wöchentlich eine subkutane Injektion mit 1,5 mL Placebo verabreicht, Patienten in der Verumgruppe erhielten dagegen einmal wöchentlich eine subkutane Injektion mit 300 mg Volanesorsen-Natrium.

Wesentliche Einschlusskriterien für die Studie APPROACH waren neben einem Mindestalter von 18 Jahren eine Reihe diagnostischer Merkmale. Patienten mussten eine Krankengeschichte einer Chylomikronämie aufweisen, die entweder durch die Dokumentation eines trüben Serums oder eines Nüchtern-Triglyzeridwertes von ≥ 880 mg/dL (10 mmol/L) nachgewiesen werden konnte. Darüber hinaus musste ein FCS entweder anhand einer durch Gensequenzierung bestätigten bekannten Funktionsverlustmutation in einem Typ-1-auslösenden Gen (wie LPL, APOC2, GHIHBP1 oder LMF1) oder einer LPL-Aktivität im

Post-Heparinplasma von ≤ 20 % des normalen Wertes diagnostiziert sein. Zudem musste zum Zeitpunkt des Screenings ein Nüchtern-Triglyzeridwert von ≥ 750 mg/dL (8,4 mmol/L) vorliegen. Der Anteil der Patienten ohne eine dokumentierte Krankengeschichte einer akuten Pankreatitis wurde auf 28 %, d.h. ≤ 20 der geplanten 70 Studienteilnehmer beschränkt. Außerdem mussten die Patienten einwilligen, eine Diät von ≤ 20 g Fett pro Tag während der Studie zu befolgen und Alkohol zu vermeiden. Des Weiteren wurden Patienten ausgeschlossen, deren lipidsenkende Therapie keiner stabilen Dosierung vor Studienbeginn unterlag oder deren Dosierung sich vermutlich im Laufe der Studie ändern würde (siehe Tabelle 4-16). Patienten in beiden Studienarmen wurden im Bedarfsfall symptomatisch, z.B. im Falle einer akuten Pankreatitis, behandelt.

Einer bis zu acht Wochen dauernden Phase des Screenings und der Stabilisierung der in den Einschlusskriterien beschriebenen Diät folgte eine Behandlungsphase von 52 Wochen und eine Nachbeobachtungsphase von 13 Wochen. Alternativ zur Nachbeobachtungsphase konnten Patienten in die offene, einarmige Langzeitstudie APPROACH OLE wechseln. Patienten, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben, wurden ermutigt, die für Woche 52 angesetzte Visite und Prozeduren einzuhalten und die Nachbeobachtungsphase zu durchlaufen.

Allgemein sind Patienten mit stark erhöhten Triglyzeridwerten und einer minimalen oder fehlenden LPL-Enzymaktivität, also FCS-Patienten [50], einem höheren Risiko einer akuten Pankreatitis ausgesetzt als Patienten mit moderat erhöhten oder gar normalen Triglyzeridwerten [32]. Dabei steigt das Risiko für eine akute Pankreatitis mit zunehmenden Triglyzeridwerten [22, 37], als kritisch gelten Triglyzeridwerte ab 750–1000 mg/dL [25, 33–36, 38]. Betrachtet man die Basiswerte der pivotalen Studie APPROACH, so zeigten die Patienten zu Studienbeginn im Mittel bzw. Median extrem hohe Triglyzeridwerte von 2209 mg/dL bzw. 1985 mg/dL (Tabelle 4-16). Bemerkenswert ist, dass diese Werte derart entgleist sind trotz der fettarmen Diät, die diese Patienten bereits für mindestens sechs Wochen während der Run-In-Phase einhalten mussten (Tabelle 4-14) [51]. Auch eine in der Krankengeschichte eines Großteils dieser Patienten dokumentierte vorhergehende Behandlung mit verschiedenen lipidsenkenden Therapien konnte diesen extrem hohen Triglyzeridwerten nicht entgegenwirken (Tabelle 4-16) [51]. Im Gegensatz zur Volanesorsen-Gruppe blieben diese Werte für Patienten der Placebo-Gruppe über den gesamten Studienverlauf hinweg konstant auf diesem stark erhöhten Niveau (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Dies unterstreicht, dass eine Diät allein keine effiziente Maßnahme zur Behandlung von FCS-Patienten darstellt.

Diese Beobachtungen decken sich mit Fachpublikationen, die zwar eine strikte Diät zur Behandlung von Patienten mit FCS bzw. Lipoproteinlipasedefizienz (LPLD) empfehlen [6–12, 14–16, 52], allerdings auch berichten, dass eine solche Diät nicht nur schwierig einzuhalten [6, 14, 16, 18, 19, 52], sondern auch unwirksam ist [11, 12, 18, 19, 52, 53]. Und während allgemein anerkannt ist, dass die Senkung der Triglyzeridwerte im Blutplasma das vorrangige Ziel im Management von FCS-Patienten ist [6–19], ergibt sich außerhalb der Behandlung mit Volanesorsen insgesamt keine Evidenz für eine Arzneimittelanwendung in

der Indikation FCS aus den relevanten Publikationen. Es wird darauf hingewiesen, dass lipidsenkende Mittel wie Fibrate, Niacin und Statine oder Omega-3-Fettsäuren bei der Behandlung von Patienten mit FCS bzw. LPLD im Allgemeinen eine nur minimale oder überhaupt keine Wirkung zeigen [6-8, 11, 12, 14-16, 51, 53, 54]. Diese Beobachtung steht mit der Tatsache in Zusammenhang, dass die Wirksamkeit dieser Mittel auf einen funktionierenden Fettstoffwechsel angewiesen ist, eine Voraussetzung, die bei FCS-Patienten nicht gegeben ist [6].

Aus den oben aufgeführten Gründen wird die Studie APPROACH daher als geeignet angesehen, das Anwendungsgebiet von Volanesorsen [1-3] adäquat abzubilden und damit eine Nutzenbewertung dieses Arzneimittels zu begründen.

Darüber hinaus basiert die durch die EMA ausgesprochene Empfehlung sowie die durch die Europäische Kommission erteilte Zulassung von Volanesorsen für die Behandlung von FCS-Patienten auf der pivotalen Studie APPROACH, die Datenlage dieser Studie wurde also als zulassungsbegründet bewertet [1-3, 46, 49].

Patientencharakteristika

Es wurden insgesamt 67 Patienten für die Studie APPROACH randomisiert, wobei 34 Patienten auf die Placebo-Gruppe und 33 Patienten auf die Volanesorsen-Gruppe entfielen. Ein Patient aus der Placebo-Gruppe hat die Studie vor der ersten Dosierung abgebrochen. Wie in Tabelle 4-15 gezeigt waren die Patientencharakteristika in beiden Studienarmen miteinander vergleichbar. Konkret war sowohl die Verteilung auf die Geschlechter (Placebo: 57,6 % männlich, Volanesorsen: 51,5 % männlich) als auch das Durchschnittsalter (Placebo: 46 Jahre, Volanesorsen: 47 Jahre) ausgeglichen, wobei der Anteil der Studienteilnehmer mit einem Alter von 18–65 Jahre bei über 90 % lag. Dasselbe gilt für die Charakteristika Ethnizität, Rasse und Region. Auch die Verteilung des BMI (Placebo: 24,1 kg/m², Volanesorsen: 25,9 kg/m²) war in beiden Studienarmen vergleichbar. Die Verteilung der für die Diagnose von FCS geforderten Kriterien war in beiden Gruppen ausgeglichen. So zeigten jeweils 75,8 % der Patienten eine durch Gensequenzierung bestätigte Typ 1-Hyperlipoproteinämie-auslösende Genmutation und jeweils 54,5 % eine LPL-Aktivität im Post-Heparinplasma von ≤ 20 % der normalen Laborwerte. Darüber hinaus wurden auch bei dem Vergleich der Basiswerte für Nüchtern-Triglyzeride, bei der Krankengeschichte beispielsweise von akuten Pankreatitiden sowie bei vorhergehenden oder begleitenden lipidsenkenden Therapien keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Studienarmen identifiziert (Tabelle 4-16 und Tabelle 4-17).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie APPROACH lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da die Studienpopulation überwiegend der in Deutschland zu erwartenden Patientenpopulation entspricht, und die Studie überwiegend in nordamerikanischen und europäischen Studienzentren durchgeführt wurde. Konkret waren insgesamt über 80 % der Studienpopulation weiß, von den 40 Studienzentren lagen 16 Zentren in Nordamerika und 19 Zentren in Europa (siehe Tabelle 4-15 und Tabelle 4-161).

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 4-18: 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			
APPROACH	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die hier vorgenommene Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studienebene für die Studie APPROACH basiert auf der Auswertung der Studienmethodik in Anhang 4-E und auf dem in Anhang 4-F dargestellten Bewertungsbogen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.

Bei der Studie APPROACH handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie im Parallelgruppendesign. Die stratifizierte permutierte Blockrandomisierung der Patienten auf die zwei Studienarme erfolgte über ein IXRS. Die Stratifizierung wurde auf Basis einer persönlichen Krankengeschichte von Pankreatitiden sowie auf Basis einer Einnahme von Fibraten und/oder vom Arzt verschriebenen Omega-3-Fettsäuren vorgenommen. Wie im Addendum zum Studienbericht aufgeführt, wurde bei insgesamt sechs Patienten die Information zur Stratifizierung auf Basis Krankengeschichte von Pankreatitiden sowie der Einnahme von Fibraten und/oder von ärztlich verschriebenen Omega-3-Fettsäuren inkorrekt in das IXRS aufgenommen. Als Sensitivitätsanalyse wurde beispielhaft der primäre Endpunkt untersucht. Hierbei zeigte sich, dass die inkorrekte Stratifizierung keine Auswirkung auf die Ergebnisse für den primären Endpunkt hat, dessen Analyse im Original-Studienbericht auf einem Modell unter Berücksichtigung des tatsächlichen Stratums beruht. Die Patientenpopulation der zwei Studienarme war vergleichbar hinsichtlich wesentlicher demographischer Merkmale wie Alter, Geschlecht, Ethnizität, Rasse, Region und BMI sowie krankheitsspezifischer Merkmale wie Typ 1-Hyperlipoproteinämie-auslösende Genmutationen und LPL-Aktivität im Post-Heparinplasma (Tabelle 4-15). Alle Patienten, das Studienpersonal, die Monitore sowie der

Sponsor waren verblindet. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig, und es liegen auch keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können.

Wirksamkeitsendpunkte wurden für die praktikable ITT-Population erfasst. Diese ist definiert als FAS-Population und umfasst alle Patienten, die auf einen der Studienarme randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, und für die eine Erfassung des Triglyzerid-Basiswertes vorliegt. Als Konsequenz fließt gemäß dieser Definition der FAS-Population nur ein von insgesamt 67 randomisierten Patienten nicht mit in die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte ein. Genauer gesagt wurde dieser Patient in die Placebo-Gruppe randomisiert, verließ die Studie jedoch vorzeitig noch vor Verabreichung der ersten Studienmedikation. Diese minimale Abweichung von der strengen Definition der ITT-Population wird nicht als den die Ergebnisse verzerrender Faktor bewertet. Für die Beurteilung der Sicherheit wurden die Patienten des *Safety Set* einbezogen, das alle Patienten, die auf einen der Studienarme randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Wie die FAS-Population fließt für das *Safety Set* nur ein von insgesamt 67 randomisierten Patienten nicht mit in die Auswertung der Sicherheitsendpunkte ein.

Zusammenfassend ist daher das Verzerrungspotential auf Studienebene für die hier dargestellte Studie APPROACH als niedrig einzustufen, die Studie entspricht gemäß dem 5. Kapitel § 5 der VerFO des G-BA der Evidenzstufe Ib und damit dem höchsten Evidenzgrad für klinische Studien.

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 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie	Bezeichnung des Endpunktes	APPROACH
Mortalität		- ^a
Morbidität	Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte	✓
	Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen	✓
	Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden	✓
	Veränderung des Gesundheitszustands anhand der visuellen Analogskala (VAS) des <i>EuroQol-5 Dimension (EQ-5D) Questionnaire</i>	✓

Endpunktkategorie	Bezeichnung des Endpunktes	APPROACH
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Veränderung der Lebensqualität anhand des <i>Short Form (36) Health Survey (SF-36)</i>	✓
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse (unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche oder Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse, unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse)	✓

a: Der Endpunkt Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheit erhoben. Es wurden keine Todesfälle berichtet.

Die Darstellung der Ergebnisse der Studie APPROACH beruht auf dem Datenschnitt vom 18.01.2017 (Studienbericht vom 23.06.2017). Alle Patienten hatten zu diesem Zeitpunkt die Studie APPROACH abgeschlossen (letzte Dosierung des letzten Patienten am 19.12.2016), es befanden sich aber noch Patienten in der Nachbeobachtungsphase nach Behandlungsende (siehe Anhang 4-E, Tabelle 4-161). Zudem gibt es einen finalen Datenschnitt vom 28.04.2017, der im finalen Studienbericht vom 15.11.2018 dargestellt ist (siehe Anhang 4-E, Tabelle 4-161). Gegenüber der Darstellung der Ergebnisse der Endpunkte der Studie APPROACH in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3.1) dieses Dossiers ergibt sich für den finalen Datenschnitt lediglich eine Änderung (siehe Fußnote b in Tabelle 4-46). Beide Studienberichte wurden mit dem hier vorliegenden Nutzendossier eingereicht.

4.3.1.3.1 Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – RCT

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

4.3.1.3.1.1 Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von „Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“

Studie	Operationalisierung
APPROACH	<p>Lipidproben für die Messung der Nüchtern-Triglyzeridwerte wurden, wenn möglich, in dem für diese Studie beauftragten zentralen Labor (Medpace Reference Laboratories, Cincinnati, Ohio, USA) analysiert. Zur Analyse wurden Daten aus lokalen Laboren nur herangezogen, wenn Daten des zentralen Labors nicht vorlagen. Patienten wurden angehalten, mindestens zehn Stunden, vorzugsweise jedoch nicht mehr als zwölf Stunden vor der Messung zu fasten.</p> <p><i>In diesem Dossier dargestellt werden:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Änderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte vom Basiswert zu Monat 3 (primärer Endpunkt), Monat 6 oder Monat 12 • Absolute Änderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte vom Basiswert zu Monat 3, Monat 6 oder Monat 12 • Responderanalyse für absolute Schwellenwerte bei Patienten mit einem Basis-Nüchtern-Triglyzeridwert von ≥ 750 mg/dL: Responsekriterien waren Nüchtern-Triglyzeridwerte von < 750 mg/dL, < 500 mg/dL, < 880 mg/dL sowie 1000 mg/dL, jeweils zu Monat 3, Monat 6 und Monat 12 (siehe Abschnitt 4.2.5.2) • Responderanalyse für prozentuale Reduktion: Responsekriterium war eine prozentuale Reduktion der Nüchtern-Triglyzeridwerte im Vergleich zum Basiswert von ≥ 20 %, ≥ 30 %, ≥ 40 %, ≥ 50 %, ≥ 60 %, ≥ 70 %, jeweils zu Monat 3, Monat 6 und Monat 12 <p><i>Zeitraum der Endpunkterhebung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Basiswert: Durchschnitt der Werte für Tag 1 vor Dosierung und dem vorausgegangenen Wert (Tag -14 bis -7 [Tag -14 bis < 1]) • Monat 3: Durchschnitt der Werte für Woche 12 (Tag 78 [Tag 65–82]) und Woche 13 (Tag 85 [Tag 83–106]) • Monat 6: Durchschnitt der Werte für Woche 25 (Tag 169 [Tag 149–173]) und Woche 26

(Tag 176 [Tag 174–197])

- Monat 12: Durchschnitt der Werte für Woche 50/51 (Tag 344/351 [Tag 324–355]) und Woche 52 (Tag 358 [Tag 356–379])

Falls für den Durchschnitt einer der Werte fehlte, wurde der andere Wert als Endpunkt definiert.

Imputation fehlender Werte:

Für die Endpunkterhebung zu Monat 3 gab es keine fehlenden Werte. Bei der Endpunkterhebung zu Monat 6 und Monat 12 wurden fehlende Werte durch ein multiples Imputationsmodell ersetzt, das folgende Variablen enthält: Basiswert und nachfolgende Werte für Nüchtern-Triglyzeride sowie die zwei Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung der Patienten. Die multiple Imputation wurde nach der Behandlung stratifiziert, es wurden 100 Imputationsdatensätze erzeugt.

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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“ 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
APPROACH	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das als niedrig eingestufte Verzerrungspotential des patientenrelevanten Endpunktes „Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“ begründet sich auf dem ebenfalls niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene. Zusätzlich war der Endpunkterheber verblindet. Die primäre Analyse des Endpunktes beruht auf der praktikablen ITT-Population wie in Abschnitt 4.3.1.2.2 näher erläutert. Der Endpunkt wurde zudem wie geplant ausgewertet und die Ergebnisse im Studienbericht dargestellt, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher nicht gegeben. Weitere Aspekte liegen nicht vor, das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes kann also insgesamt als niedrig bewertet werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Es ist allgemein anerkannt, dass Triglyzeride ein wichtiges diagnostisches Merkmal und Teil des klinischen Erscheinungsbildes von FCS sind. Darüber hinaus stellt die Senkung der Triglyzeridwerte das vorrangige Ziel im Management von FCS-Patienten dar [6-19], da ein stark erhöhter Triglyzeridspiegel zu schweren abdominalen Schmerzen, potentiell tödlich verlaufenden akuten Pankreatitiden sowie Langzeitkomplikationen führt und den Alltag betroffener Patienten massiv beeinträchtigt [7, 8, 18, 20-31]. Außerdem haben FCS-Patienten ein höheres Risiko einer akuten Pankreatitis als Patienten mit moderat erhöhten oder gar normalen Triglyzeridwerten [32]. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass mit höheren Triglyzeridwerten auch das Risiko für eine akute Pankreatitis [22, 25, 33-38] sowie das Ausmaß an Folgekomplikationen und die Sterblichkeit [18, 22, 24, 39] steigt. Diese Studien unterstreichen den Stellenwert, den die Reduktion der Triglyzeridwerte für die Behandlung von FCS-Patienten hat.

Nachfolgend wird die Mittelwertdifferenz (Differenz LS Mean) sowie die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) für die prozentuale Veränderung (Tabelle 4-22) und absolute Veränderung (Tabelle 4-23) der Nüchtern-Triglyzeridwerte vom Basiswert zu Monat 3, Monat 6 und Monat 12 dargestellt. Zusätzlich wird das adjustierte OR für zwei Responderanalysen berichtet (Tabelle 4-24 und Tabelle 4-25).

Prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte

Tabelle 4-22: Ergebnisse für „Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – prozentuale Veränderung

APPROACH				
	Basiswert ^a	Final ^b	Prozentuale Veränderung vom Basiswert ^c	Behandlungseffekt ^c
	n MW (SD)	n MW (SD)	LS Mean [95 % KI]	Differenz LS Mean [95 % KI] p-Wert Hedges' g [95 % KI] ^d
Prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte vom Basiswert zu Monat 3				
Placebo (N = 33)	33 2152 (1153)	33 2367 (1315)	17,6 [-4,0; 39,2]	-94,1 [-121,7; -66,6] p < 0,0001
Volanesorsen (N = 33)	33 2267 (1259)	33 590 (497)	-76,5 [-97,4; -55,5]	
Prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte vom Basiswert zu Monat 6				
Placebo (N = 33)	33 2152 (1153)	33 2423 (1007)	25,3 [4,1; 46,5]	-77,8 [-106,4; -49,1] p < 0,0001
Volanesorsen (N = 33)	33 2267 (1259)	33 815 (600)	-52,5 [-82,0; -22,9]	

Prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte vom Basiswert zu Monat 12				
Placebo (N = 33)	33 2152 (1153)	33 2307 (1290)	8,9 [-19,7; 37,5]	-49,1 [-94,7; -3,5]
Volanesorsen (N = 33)	33 2267 (1259)	33 1178 (948)	-40,2 [-86,1; 5,7]	p = 0,0347 -0,43 [-0,92; 0,06]

N: Patientenzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Full Analysis Set*); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS: *Least Square*; KI: Konfidenzintervall; ANCOVA: *Analysis of Covariance*

a: Basiswert: Durchschnitt der Werte für Tag 1 vor Dosierung und dem vorausgegangenen Wert; falls einer dieser Werte fehlt, wird der andere Wert als Basiswert definiert.

b: Monat 3: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 12 (Tag 78) und Woche 13 (Tag 85); Monat 6: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 25 (Tag 169) und Woche 26 (Tag 176); Monat 12: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 50 (Tag 344)/Woche 51 (Tag 351) und Woche 52 (Tag 358). Für alle Endpunkte: Falls einer dieser Werte fehlte, wurde der andere Wert als Endpunkt definiert. Monat 6 und Monat 12: Fehlten beide Werte, wurde eine multiple Imputation durchgeführt. Bei der Darstellung des Mittelwerts wurde für Patienten mit fehlenden Werten der Median der 100 Imputationsdatensätze verwendet.

c: Der LS Mean, die Konfidenzintervalle und der p-Wert wurden mittels eines ANCOVA-Modells berechnet, das die prozentuale Veränderung vom Basiswert als abhängige Variable, die Behandlung und die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung als Faktoren sowie den log-transformierten Basiswert als Kovariate enthält. Für Monat 6 und Monat 12 wurden dabei 100 berechnete Modelle für 100 Imputationsdatensätze kombiniert.

d: *Post-hoc*-Analyse.

Für alle Endpunkterhebungen zu Monat 3, Monat 6 und Monat 12 zeigte die Behandlung mit Volanesorsen einen statistisch signifikanten Vorteil bei der prozentualen Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-22). Die scheinbare Abnahme der Wirksamkeit für die Monate 6 und 12 ist wahrscheinlich auf Patienten zurückzuführen, bei denen die Dosierungsfrequenz angepasst wurde, bzw. auf Patienten, die zwar aus der Studie ausgeschieden, aber deren Messwerte dennoch in die Analyse eingeflossen sind. Darüber hinaus zeigte ein Patient Messwerte, die als extreme Ausreißer einzuordnen sind.

Die statistisch signifikante Reduktion der Nüchtern-Triglyzeridwerte unter Volanesorsen wird aufgrund der standardisierten Mittelwertdifferenz für den Monat 3 (Hedges' g [95 % KI]: -1,49 [-2,04; -0,94]) und Monat 6 (-1,02 [-1,53; -0,51]) auch als klinisch relevant eingestuft. Da für den Monat 12 das untere Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 liegt, das obere Konfidenzintervall jedoch den Wert von -0,2 einschließt, kann man für diesen Zeitpunkt nicht hinreichend sicher von einem klinisch relevanten, quantifizierbaren Effekt ausgehen. Dennoch liegt auch für diesen Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil für Volanesorsen mit einer Mittelwertdifferenz von -49,1 (95 % KI: -94,7; -3,5; $p = 0,0347$) vor.

Die im Studienprotokoll *a priori* definierten und im Studienbericht dargestellten Sensitivitätsanalysen (siehe Tabelle 4-161) konnten die Robustheit dieser Ergebnisse untermauern, für alle in Tabelle 4-22 aufgeführten Endpunkte konnte ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Volanesorsen im Vergleich zu Placebo gezeigt werden. Da aus diesen Sensitivitätsanalysen kein Zusatznutzen abgeleitet wird, wird auf eine detaillierte Darstellung verzichtet.

Absolute Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte

Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – absolute Veränderung

APPROACH				
	Basiswert ^a	Final ^b	Absolute Veränderung vom Basiswert ^c	Behandlungseffekt ^c
	n MW (SD)	n MW (SD)	LS Mean [95 % KI]	Differenz LS Mean [95 % KI] p-Wert Hedges' g [95 % KI] ^d
Absolute Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte vom Basiswert zu Monat 3				
Placebo (N = 33)	33 2152 (1153)	33 2367 (1315)	92 [-301; 486]	-1804 [-2306; -1302] p < 0,0001
Volanesorsen (N = 33)	33 2267 (1259)	33 590 (497)	-1712 [-2094; -1330]	
Absolute Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte vom Basiswert zu Monat 6				
Placebo (N = 33)	33 2152 (1153)	33 2423 (1007)	224 [-120; 568]	-1604 [-2045; -1163] p < 0,0001
Volanesorsen (N = 33)	33 2267 (1259)	33 815 (600)	-1380 [-1781; -980]	
Absolute Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte vom Basiswert zu Monat 12				
Placebo (N = 33)	33 2152 (1153)	33 2307 (1290)	39 [-534; 612]	-1025 [-1932; -118] p = 0,0268
Volanesorsen (N = 33)	33 2267 (1259)	33 1178 (948)	-986 [-1761; -210]	
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS: <i>Least Square</i>; KI: Konfidenzintervall; ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i></p> <p>a: Basiswert: Durchschnitt der Werte für Tag 1 vor Dosierung und dem vorausgegangenen Wert; falls einer dieser Werte fehlt, wird der andere Wert als Basiswert definiert.</p> <p>b: Monat 3: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 12 (Tag 78) und Woche 13 (Tag 85); Monat 6: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 25 (Tag 169) und Woche 26 (Tag 176); Monat 12: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 50 (Tag 344)/Woche 51 (Tag 351) und Woche 52 (Tag 358); Für alle Endpunkte: Falls einer dieser Werte fehlte, wurde der andere Wert als Endpunkt definiert. Monat 6 und Monat 12: Fehlten beide Werte, wurde eine multiple Imputation durchgeführt. Bei der Darstellung des Mittelwerts wurde für Patienten mit fehlenden Werten der Median der 100 Imputationsdatensätze verwendet.</p> <p>c: Der LS Mean, die Konfidenzintervalle und der p-Wert wurden mittels eines ANCOVA-Modells berechnet, das die Veränderung vom Basiswert als abhängige Variable, die Behandlung und die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung als Faktoren sowie den log-transformierten Basiswert als Kovariate enthält. Für Monat 6 und Monat 12 wurden dabei 100 berechnete Modelle für 100 Imputationsdatensätze kombiniert.</p> <p>d: <i>Post-hoc</i>-Analyse.</p>				

Für alle Endpunkterhebungen zu Monat 3, Monat 6 und Monat 12 zeigte die Behandlung mit Volanesorsen einen statistisch signifikanten Vorteil bei der absoluten Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-23). Dieser Effekt wird aufgrund der standardisierten Mittelwertdifferenz für den Monat 3 (Hedges' g [95 % KI]: -1,57 [-2,12; -1,01]) und Monat 6 (-1,45 [-1,99; -0,90]) als klinisch relevant eingestuft. Da für den Monat 12 das untere Konfidenzintervall der standardisierten

Mittelwertdifferenz unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 liegt, das obere Konfidenzintervall jedoch den Wert von -0,2 einschließt, kann man für diesen Zeitpunkt nicht hinreichend sicher von einem klinisch relevanten, quantifizierbaren Effekt ausgehen. Dennoch liegt auch für diesen Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil für Volanesorsen mit einer Mittelwertdifferenz von -1025 (95 % KI: -1932; -118; $p = 0,0268$) vor.

Die im Studienprotokoll *a priori* definierten und im Studienbericht dargestellten Sensitivitätsanalysen (siehe Tabelle 4-161) konnten die Robustheit dieser Ergebnisse untermauern, für alle in Tabelle 4-23 aufgeführten Endpunkte konnte ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Volanesorsen im Vergleich zu Placebo gezeigt werden. Da aus diesen Sensitivitätsanalysen kein Zusatznutzen abgeleitet wird, wird auf eine detaillierte Darstellung verzichtet.

Responderanalysen

Zur weiteren Beurteilung der klinischen Relevanz wurden verschiedene, *a priori* definierte Responderanalysen durchgeführt.

Dabei wurde zum einen für Patienten mit einem Basiswert für Nüchtern-Triglyzeride von ≥ 750 mg/dL absolute Schwellenwerte als Responsekriterien benutzt (Tabelle 4-24), die sich aus den diagnostischen Kriterien, dem klinischen Erscheinungsbild und den Risiken für Folgeerkrankungen wie akute Pankreatitiden ergeben:

- 750 mg/dL: Dieser Wert wurde als Einschlusskriterium beim Screening der Patienten der Studie APPROACH herangezogen, die zu diesem Zeitpunkt einen Wert von ≥ 750 mg/dL aufweisen mussten. Zudem hatten Patienten mit einer schweren Hypertriglyzeridämie und Triglyzeridwerten von ≥ 750 mg/dL einen schwereren Verlauf einer akuten Pankreatitis im Vergleich zu Patienten mit normalen oder nur moderat erhöhten Triglyzeridwerten [39].
- 500 mg/dL: In einer zwischen 1993 und 2007 durchgeführten Studie wurde gezeigt, dass das Risiko einer akuten Pankreatitis bei Patienten mit einem Triglyzeridwert von mehr als 500 mg/dL deutlich erhöht war (Hazard Ratio [95 % Konfidenzintervall]: 3,2 [1,99; 5,16], $p < 0,0001$) [33]. Dieser Wert wird auch in einer weiteren Publikation herangezogen [56].
- 880 mg/dL: Dieser Schwellenwert ist allgemein als charakteristischer Wert für Nüchtern-Triglyzeride in FCS-Patienten anerkannt [6, 19, 38, 57, 58] und wird zudem im Rahmen der Einschlusskriterien dieser Studie als eine Kenngröße zum Nachweis einer Chylomikronämie herangezogen. Zudem besteht laut der europäischen Leitlinie zum Management von Dyslipidämien ab einem Wert von 880 mg/dL ein klinisch bedeutsames Risiko einer Pankreatitis [38].

- 1000 mg/dL: Dieser Wert spielt eine zentrale Rolle bei der Risikobewertung in FCS-Patienten. So konnte in einer prospektiven Beobachtungsstudie gezeigt werden, dass Patienten mit einer schweren Hypertriglyzeridämie von ≥ 1000 mg/dL einer intensiveren Pflege bedürfen, ein vermehrtes Vorkommen einer pankreatischen Nekrose haben, ihre Organe häufiger versagen, und letztendlich eine erhöhte Sterblichkeit zeigen [22]. Darüber hinaus entwickelten in einer retrospektiven Studie mit 5500 erwachsenen Patienten mit schwerer Hypertriglyzeridämie von mehr als 1000 mg/dL insgesamt 5,4 % der Patienten eine akute Pankreatitis innerhalb eines siebenjährigen Zeitraums. Patienten mit einer akuten Pankreatitis hatten dabei einen signifikant höheren Basiswert für Triglyzeride als Patienten ohne akute Pankreatitis. Dabei wurde geschätzt, dass ab 1000 mg/dL für jede Erhöhung der Triglyzeridwerte um 100 mg/dL die Wahrscheinlichkeit einer akuten Pankreatitis um 3 % ansteigt [34].

Zusätzlich zu den oben genannten absoluten Schwellenwerten wurden verschiedene Werte für eine prozentuale Reduktion der Nüchtern-Triglyzeridwerte (≥ 20 %, ≥ 30 %, ≥ 40 %, ≥ 50 %, ≥ 60 %, ≥ 70 %) als Responsekriterien verwendet (Tabelle 4-25).

Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen für absolute Schwellenwerte

APPROACH			
	Placebo (N = 33)	Volanesorsen (N = 33)	OR [95 % KI] ^{b, d} p-Wert
	n (%)	n (%)	
Responderanalyse für Monat 3^{a, b}			
Patienten mit Basiswert ≥ 750 mg/dL	31	30	
Endpunkt < 750 mg/dL	3 (9,7)	23 (76,7)	186,16 [12,86; N/A] p = 0,0001
Endpunkt < 500 mg/dL	0 (0,0)	15 (50,0)	62,56 [4,10; 954,65] p = 0,0029
Endpunkt < 880 mg/dL	3 (9,7)	24 (80,0)	190,91 [13,88; N/A] p < 0,0001
Endpunkt < 1000 mg/dL	4 (12,9)	24 (80,0)	101,47 [11,48; 897,12] p < 0,0001
Responderanalyse für Monat 6^{c, d}			
Patienten mit Basiswert ≥ 750 mg/dL	31	30	
Endpunkt < 750 mg/dL	0 (0,0)	14 (46,7)	59,36 [3,67; 959,47] p = 0,0040
Endpunkt < 500 mg/dL	0 (0,0)	9 (30,0)	32,48 [1,96; 537,18] p = 0,0150
Endpunkt < 880 mg/dL	1 (3,2)	14 (46,7)	34,72 [3,82; 315,34] p = 0,0016

Endpunkt < 1000 mg/dL	1 (3,2)	17 (56,7)	60,08 [6,31; 571,95] p = 0,0004
Responderanalyse für Monat 12^{c, d}			
Patienten mit Basiswert \geq 750 mg/dL	31	30	
Endpunkt < 750 mg/dL	2 (6,5)	11 (36,7)	44,55 [3,28; 604,46] p = 0,0043
Endpunkt < 500 mg/dL	0 (0,0)	8 (26,7)	42,72 [2,18; 835,36] p = 0,0133
Endpunkt < 880 mg/dL	3 (9,7)	11 (36,7)	25,97 [2,51; 268,68] p = 0,0063
Endpunkt < 1000 mg/dL	4 (12,9)	12 (40,0)	18,51 [2,41; 141,92] p = 0,0050
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (FAS); n: Anzahl der Responder; %: bezogen auf die Anzahl der Patienten mit einem Basiswert \geq 750 mg/dL; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall; N/A: nicht anwendbar; FAS: <i>Full Analysis Set</i></p> <p>a: Monat 3: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 12 (Tag 78) und Woche 13 (Tag 85). Falls einer dieser Werte fehlte, wurde der andere Wert als Endpunkt definiert. Patienten mit informativen fehlenden Daten wurden als Nicht-Responder angesehen. Die Anzahl der Responder und Nicht-Responder basiert auf den beobachteten Daten. Der prozentuale Anteil bezieht sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe der FAS-Population, deren Basiswertwert für Nüchtern-Triglyzeride bei \geq 750 mg/dL (8,5 mmol/L) lag.</p> <p>b: Monat 3: Das OR und die dazugehörigen Konfidenzintervalle und p-Werte wurden mittels eines logistischen Regressionsmodells berechnet, das die Behandlung sowie die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung als Faktoren und den log-transformierten Basiswert als Kovariate enthält.</p> <p>c: Monat 6: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 25 (Tag 169) und Woche 26 (Tag 176); Monat 12: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 50 (Tag 344)/Woche 51 (Tag 351) und Woche 52 (Tag 358). Falls einer dieser Werte fehlte, wurde der andere Wert als Endpunkt definiert. Patienten mit informativen fehlenden Daten wurden als Nicht-Responder angesehen. Nichtinformativ fehlende Daten wurden durch multiple Imputation ersetzt. Die Anzahl der Responder und Nicht-Responder basiert auf den beobachteten Daten. Der prozentuale Anteil bezieht sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe der FAS-Population, deren Basiswertwert für Nüchtern-Triglyzeride bei \geq 750 mg/dL (8,5 mmol/L) lag.</p> <p>d: Monat 6 und Monat 12: Das OR und die dazugehörigen Konfidenzintervalle und p-Werte wurden mittels eines logistischen Regressionsmodells berechnet, das die Behandlung sowie die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung als Faktoren und den log-transformierten Basiswert als Kovariate enthält. Dabei wurden die Werte aus 100 berechneten Modellen für 100 Imputationsdatensätze kombiniert.</p>			

Für alle oben aufgeführten Responsekriterien gibt es einen statistisch signifikanten Vorteil bei dem adjustierten OR für die mit Volanesorsen behandelten Patienten (Tabelle 4-24). Diese Ergebnisse bestätigen damit den mittels der standardisierten Mittelwertdifferenz aufgezeigten klinisch relevanten Effekt bei der prozentualen und absoluten Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte zu Monat 3 und Monat 6. Darüber hinaus ergeben die Responderanalysen auch einen klinisch relevanten Vorteil für Volanesorsen bei der Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte für den Monat 12 und zeigen so die langfristige Wirksamkeit des Arzneimittels.

Die im Studienprotokoll *a priori* definierten und im Studienbericht dargestellten Sensitivitätsanalysen (siehe Tabelle 4-161) konnten die Robustheit dieser Ergebnisse untermauern, für alle in Tabelle 4-24 aufgeführten Endpunkte konnte ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Volanesorsen im Vergleich zu Placebo gezeigt werden. Da aus diesen Sensitivitätsanalysen kein Zusatznutzen abgeleitet wird, wird auf eine detaillierte Darstellung verzichtet.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für „Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen für prozentuale Reduktion

APPROACH			
	Placebo (N = 33)	Volanesorsen (N = 33)	OR [95 % KI] ^{b, d} p-Wert
	n (%)	n (%)	
Responderanalyse für Monat 3^{a, b}			
Reduktion ≥ 20 %	6 (18,2)	32 (97,0)	238,25 [19,83; N/A] p < 0,0001
Reduktion ≥ 30 %	6 (18,2)	31 (93,9)	107,84 [14,91; 779,84] p < 0,0001
Reduktion ≥ 40 %	3 (9,1)	29 (87,9)	99,69 [15,75; 631,06] p < 0,0001
Reduktion ≥ 50 %	1 (3,0)	28 (84,8)	213,03 [20,67; N/A] p < 0,0001
Reduktion ≥ 60 %	1 (3,0)	26 (78,8)	130,26 [14,11; N/A] p < 0,0001
Reduktion ≥ 70 %	0 (0,0)	21 (63,6)	90,64 [6,18; N/A] p = 0,0010
Responderanalyse für Monat 6^{c, d}			
Reduktion ≥ 20 %	5 (15,2)	26 (78,8)	59,19 [9,63; 363,41] p < 0,0001
Reduktion ≥ 30 %	2 (6,1)	26 (78,8)	177,33 [18,60; N/A] p < 0,0001
Reduktion ≥ 40 %	1 (3,0)	24 (72,7)	126,66 [13,13; N/A] p < 0,0001
Reduktion ≥ 50 %	0 (0,0)	20 (60,6)	106,91 [6,65; N/A] p = 0,0010
Reduktion ≥ 60 %	0 (0,0)	20 (60,6)	108,33 [6,63; N/A] p = 0,0010
Reduktion ≥ 70 %	0 (0,0)	15 (45,5)	59,41 [3,62; 976,01] p = 0,0042
Responderanalyse für Monat 12^{c, d}			
Reduktion ≥ 20 %	10 (30,3)	22 (66,7)	7,81 [2,19; 27,90] p = 0,0015
Reduktion ≥ 30 %	6 (18,2)	22 (66,7)	20,02 [4,27; 93,94] p = 0,0001
Reduktion ≥ 40 %	3 (9,1)	21 (63,6)	36,35 [6,54; 201,92] p < 0,0001

Reduktion \geq 50 %	1 (3,0)	18 (54,5)	97,30 [8,34; N/A] p = 0,0003
Reduktion \geq 60 %	0 (0,0)	14 (42,4)	65,13 [3,86; N/A] p = 0,0038
Reduktion \geq 70 %	0 (0,0)	8 (24,2)	29,30 [1,75; 489,56] p = 0,0187

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Full Analysis Set*); n: Anzahl der Responder; %: bezogen auf N; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall; N/A: nicht anwendbar

a: Monat 3: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 12 (Tag 78) und Woche 13 (Tag 85). Falls einer dieser Werte fehlte, wurde der andere Wert als Endpunkt definiert. Patienten mit informativen fehlenden Daten wurden als Nicht-Responder angesehen. Die Anzahl der Responder und Nicht-Responder basiert auf den beobachteten Daten. Der prozentuale Anteil bezieht sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe.

b: Monat 3: Das OR und die dazugehörigen Konfidenzintervalle und p-Werte wurden mittels eines logistischen Regressionsmodells berechnet, das die Behandlung sowie die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung als Faktoren und den log-transformierten Basiswert als Kovariate enthält.

c: Monat 6: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 25 (Tag 169) und Woche 26 (Tag 176); Monat 12: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 50 (Tag 344)/Woche 51 (Tag 351) und Woche 52 (Tag 358). Falls einer dieser Werte fehlte, wurde der andere Wert als Endpunkt definiert. Patienten mit informativen fehlenden Daten wurden als Nicht-Responder angesehen. Nichtinformativ fehlende Daten wurden durch multiple Imputation ersetzt. Die Anzahl der Responder und Nicht-Responder basiert auf den beobachteten Daten. Der prozentuale Anteil bezieht sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe.

d: Monat 6 und Monat 12: Das OR und die dazugehörigen Konfidenzintervalle und p-Werte wurden mittels eines logistischen Regressionsmodells berechnet, das die Behandlung sowie die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung als Faktoren und den log-transformierten Basiswert als Kovariate enthält. Dabei wurden die Werte aus 100 berechneten Modellen für 100 Imputationsdatensätze kombiniert.

Für alle oben aufgeführten Responsekriterien gibt es einen statistisch signifikanten Vorteil bei dem adjustierten OR für die mit Volanesorsen behandelten Patienten (Tabelle 4-25). Diese Ergebnisse bestätigen damit den mittels der standardisierten Mittelwertdifferenz aufgezeigten klinisch relevanten Effekt bei der prozentualen und absoluten Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte zu Monat 3 und Monat 6. Darüber hinaus ergeben die Responderanalysen auch einen klinisch relevanten Vorteil für Volanesorsen bei der Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte für den Monat 12 und zeigen so die langfristige Wirksamkeit des Arzneimittels.

Die im Studienprotokoll *a priori* definierten und im Studienbericht dargestellten Sensitivitätsanalysen (siehe Tabelle 4-161) konnten die Robustheit dieser Ergebnisse untermauern, für alle in Tabelle 4-25 aufgeführten Endpunkte konnte ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Volanesorsen im Vergleich zu Placebo gezeigt werden. Da aus diesen Sensitivitätsanalysen kein Zusatznutzen abgeleitet wird, wird auf eine detaillierte Darstellung verzichtet.

Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigt die Studie APPROACH eine langfristige, klinisch relevante Reduktion der Nüchtern-Triglyzeridwerte bei mit Volanesorsen behandelten Patienten, die über die gesamte Studiendauer hinweg zu beobachten ist. Darüber hinaus ist anzumerken, dass Patienten trotz der langen diätstabilisierenden Run-in-Phase von mindestens sechs Wochen zu Beginn der Studie weiterhin stark erhöhte Triglyzeridwerte aufwiesen. Auch eine in der Krankengeschichte eines Großteils dieser Patienten dokumentierte vorhergehende Behandlung mit verschiedenen lipidsenkenden Therapien konnte diesen extrem hohen

Triglyzeridwerten nicht entgegenwirken. Im Gegensatz zur Volanesorsen-Gruppe blieben diese Werte für Patienten der Placebo-Gruppe über den gesamten Studienverlauf hinweg konstant auf diesem stark erhöhten Niveau. Dies unterstreicht, dass eine Diät allein keine effiziente Maßnahme zur Behandlung von FCS-Patienten darstellt.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext der Studie APPROACH wurden in Abschnitt 4.3.1.2.1 gemacht.

4.3.1.3.1.2 Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von „Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen“

Studie	Operationalisierung
APPROACH	<p>Die Patienten berichteten wöchentlich die maximale Intensität abdominaler Schmerzen in einem elektronischen Tagebuch, wobei der Schmerz einer numerischen Rating-Skala (NRS) von 0–10 zugeordnet werden konnte. Dabei entsprach kein Schmerz dem Wert 0, ein leichter Schmerz den Werten 1–3, ein moderater Schmerz den Werten 4–6 und ein schwerwiegender Schmerz den Werten 7–10.</p> <p><i>In diesem Dossier dargestellt werden:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit patientenberichteten abdominalen Schmerzen während der Behandlungsphase (definiert als Tag von der ersten Dosierung bis zur letzten Dosierung + 28 Tage) • Durchschnitt der maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Behandlungsphase • Größte maximale Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Behandlungsphase • Veränderung des Durchschnitts der maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Behandlungsphase im Vergleich zum Basiswert bei Patienten mit patientenberichteten abdominalen Schmerzen während des Screenings und Woche 1 der Studie • Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während verschiedener Behandlungszeiträume bei Patienten mit abdominalen Schmerzen während des Screenings und Woche 1 der Studie <p><i>Zeitraum der Endpunkterhebung:</i></p> <p>Als Basiswert wurde der Durchschnitt der maximalen Intensität patientenberichteter</p>

abdominaler Schmerzen während des Screenings und Woche 1 der Studie definiert. Die patientenberichteten Werte wurden den jeweiligen Zeitfenstern einer Visite zugeordnet, die folgendermaßen spezifiziert waren:

Zuordnung zur Visite (Woche)	Geplanter Studientag	Zeitfenster (Tag)
Woche -n	$-n \times 7$	$(-n \times 7 - 3)$ bis $(-n \times 7 + 3)$
Woche -1	-7	-10 bis -4
1	1	-3 bis 1
2	8	5–11
3	15	12–18
n	$(n-1) \times 7 + 1$	$(n-1) \times 7 - 2$ bis $(n-1) \times 7 + 4$
...
56	386	383–389

Hatten Patienten mehrfache Werte innerhalb eines solchen Zeitfensters, wurde der schlechteste (höchste) Wert in der Zusammenfassung und Analyse des Endpunktes berichtet. Werte, die während der ersten Woche der Studie erhoben wurden, werden nicht der Behandlungsphase zugeordnet, da Symptome jeweils für die vorausgegangene Woche retrospektiv berichtet wurden.

Imputation fehlender Werte:

Fehlende Werte nach dem Basiswert wurden mittels *Next Observation Carried Back* (NOCB) imputiert, wenn ein nachfolgender Wert verfügbar war. Fehlende Werte nach dem letzten nicht fehlenden Wert eines Patienten wurden nicht ersetzt. In einer weiteren Analyse wurden fehlende Werte nach dem Basiswert durch 0 ersetzt.

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 „Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen“ 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
APPROACH	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das als niedrig eingestufte Verzerrungspotential des patientenrelevanten Endpunktes „Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen“ begründet sich auf dem ebenfalls niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene. Da dieser Endpunkt patientenberichtet und die Patienten verblindet waren, ist der Endpunkterheber ebenfalls als verblindet einzustufen. Die primäre Analyse des Endpunktes beruht auf der praktikablen ITT-Population wie in Abschnitt 4.3.1.2.2 näher erläutert. Der Endpunkt wurde zudem wie geplant ausgewertet und die Ergebnisse im Studienbericht dargestellt, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher nicht gegeben. Weitere Aspekte liegen nicht vor, das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes kann also insgesamt als niedrig bewertet werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Abdominale Schmerzen sind eines der Leitsymptome von FCS, und Patienten erfahren deren Intensität von leicht bis schwerwiegend. Diese Beschwerden können wiederholt und mehrfach pro Woche auftreten [18, 31, 44] und den Alltag der Patienten beeinträchtigen.

Dargestellt sind nachfolgend der Anteil der Patienten mit patientenberichteten abdominalen Schmerzen während der Behandlungsphase sowie der Durchschnitt und die größte maximale Intensität dieser Schmerzen (Tabelle 4-28). Darüber hinaus wird die Veränderung des Durchschnitts der maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Behandlungsphase im Vergleich zum Basiswert als Mittelwertdifferenz (Differenz LS Mean) sowie gegebenenfalls als standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) berichtet (Tabelle 4-29). Zusätzlich wird die Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während verschiedener Behandlungszeiträume bei Patienten mit abdominalen Schmerzen während des Screenings und Woche 1 der Studie dargestellt (Abbildung 4-2).

Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPROACH		
	Placebo (N = 33)	Volanesorsen (N = 33)
Anteil der Patienten mit patientenberichteten abdominalen Schmerzen während des Screenings und Woche 1 der Studie [n (%)] ^a	10 (30,3)	7 (21,2)
Anteil der Patienten mit patientenberichteten abdominalen Schmerzen während der Behandlungsphase [n (%)] ^a	14 (42,4)	15 (45,5)
Durchschnitt der maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während des Screenings und Woche 1 der Studie ^a		
n	32	31
Durchschnitt (SD)	0,79 (1,49)	0,54 (1,41)
[95 % KI]	[0,25; 1,33]	[0,02; 1,06]

Größte maximale Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während des Screenings und Woche 1 der Studie ^a		
n	32	31
Durchschnitt (SD)	1,72 (2,84)	1,10 (2,24)
[95 % KI]	[0,69; 2,74]	[0,27; 1,92]
Größte maximale Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während des Screenings und Woche 1 der Studie ^a		
0 (kein Schmerz) [n (%)]	22 (66,7)	24 (72,7)
1–3 (leicht) [n (%)]	2 (6,1)	2 (6,1)
4–6 (moderat) [n (%)]	4 (12,1)	3 (9,1)
7–10 (schwerwiegend) [n (%)]	4 (12,1)	2 (6,1)
Durchschnitt der maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Behandlungsphase ^a		
n	33	33
Durchschnitt (SD)	0,36 (0,79)	0,38 (0,83)
[95 % KI]	[0,08; 0,64]	[0,09; 0,68]
p-Wert ^b	p = 0,8959	
Größte maximale Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Behandlungsphase ^a		
n	33	33
Durchschnitt (SD)	2,70 (3,50)	2,33 (3,04)
[95 % KI]	[1,45; 3,94]	[1,26; 3,41]
Größte maximale Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Behandlungsphase ^a		
0 (kein Schmerz) [n (%)]	19 (57,6)	18 (54,5)
1–3 (leicht) [n (%)]	1 (3,0)	4 (12,1)
4–6 (moderat) [n (%)]	5 (15,2)	6 (18,2)
7–10 (schwerwiegend) [n (%)]	8 (24,2)	5 (15,2)
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; %: bezogen auf N; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall</p> <p>Fehlende Werte nach dem Basiswert wurden mittels <i>Next Observation Carried Back</i> (NOCB) imputiert, wenn ein nachfolgender Wert verfügbar war. Fehlende Werte nach dem letzten nicht fehlenden Wert eines Patienten wurden nicht ersetzt.</p> <p>Hatten Patienten mehrfache Werte innerhalb eines solchen Zeitfensters, wurde der schlechteste (höchste) Wert in der Zusammenfassung und Analyse des Endpunktes berichtet.</p> <p>a: Behandlungsphase definiert als Tag von der der ersten Dosierung bis zur letzten Dosierung + 28 Tage. Werte, die während der ersten Woche der Studie erhoben wurden, werden nicht der Behandlungsphase zugeordnet, da Symptome jeweils für die vorausgegangene Woche retrospektiv berichtet wurden.</p> <p>b: p-Wert berechnet mittels Zweistichproben-t-Test.</p>		

Die Häufigkeit patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Behandlungsphase ist in beiden Studienarmen mit 14 Patienten (42,4 %) in der Placebo-Gruppe und 15 Patienten (45,5 %) in der Volanesorsen-Gruppe vergleichbar. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,8959$) für den Durchschnitt der maximalen Intensität der abdominalen Schmerzen. Betrachtet man jedoch die verschiedenen Schmerzkategorien, zeigt sich, dass nur fünf Patienten (15,2 %) in der Volanesorsen-Gruppe im Vergleich zu acht Patienten (24,2 %)

in der Placebo-Gruppe schwerwiegende Schmerzen (NRS-Werte von 7–10) während der Behandlungsphase zeigten (Tabelle 4-28).

Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Veränderung des Durchschnitts der maximalen Intensität im Vergleich zum Basiswert bei Patienten mit patientenberichteten abdominalen Schmerzen während des Screenings und Woche 1 der Studie

APPROACH		
	Placebo (N = 33)	Volanesorsen (N = 33)
Durchschnitt der maximalen Intensität bei Patienten mit patientenberichteten abdominalen Schmerzen während des Screenings und Woche 1 der Studie, NOCB-Imputation ^a		
Basiswert ^b , n	10	7
Durchschnitt (SD) [95 % KI]	2,53 (1,67) [1,33; 3,73]	2,39 (2,19) [0,37; 4,42]
Behandlungsphase ^c , n	10	7
Durchschnitt (SD) [95 % KI]	1,02 (1,21) [0,15; 1,89]	0,65 (0,86) [-0,15; 1,45]
Veränderung zum Basiswert: LS Mean [95 % KI] ^d	-1,97 [-2,59; -1,34]	-2,53 [-3,37; -1,70]
Behandlungseffekt: Differenz LS Mean [95 % KI] ^d p-Wert	-0,57 [-1,21; 0,07] p = 0,0774	
Durchschnitt der maximalen Intensität bei Patienten mit patientenberichteten abdominalen Schmerzen während des Screenings und Woche 1 der Studie, Null-Imputation ^e		
Basiswert ^b , n	10	7
Durchschnitt (SD) [95 % KI]	1,45 (1,30) [0,53; 2,38]	2,25 (2,23) [0,18; 4,31]
Behandlungsphase ^c , n	10	7
Durchschnitt (SD) [95 % KI]	0,95 (1,09) [0,17; 1,72]	0,62 (0,80) [-0,12; 1,36]
Veränderung zum Basiswert: LS Mean [95 % KI] ^d	-1,33 [-2,10; -0,56]	-2,28 [-3,33; -1,23]
Behandlungseffekt: Differenz LS Mean [95 % KI] ^d p-Wert Hedges' g [95 % KI] ^f	-0,95 [-1,75; -0,16] p = 0,0227 -0,69 [-1,69; 0,32]	
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der Patienten in der hier betrachteten Patientengruppe; SD: Standardabweichung; LS: <i>Least Square</i>; KI: Konfidenzintervall; ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> Hatten Patienten mehrfache Werte innerhalb eines solchen Zeitfensters, wurde der schlechteste (höchste) Wert in der Zusammenfassung und Analyse des Endpunktes berichtet.</p> <p>a: Fehlende Werte nach dem Basiswert wurden mittels <i>Next Observation Carried Back</i> (NOCB) imputiert, wenn ein nachfolgender Wert verfügbar war. Fehlende Werte nach dem letzten nicht fehlenden Wert eines Patienten wurden nicht ersetzt.</p> <p>b: Basiswert definiert als der Durchschnitt der maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während des Screenings und Woche 1 der Studie.</p> <p>c: Behandlungsphase definiert als Tag von der der ersten Dosierung bis zur letzten Dosierung + 28 Tage. Werte, die während der ersten Woche der Studie erhoben wurden, werden nicht der Behandlungsphase zugeordnet, da Symptome jeweils für die vorausgegangene Woche retrospektiv berichtet wurden.</p> <p>d: ANCOVA-Modell, das die Behandlung und die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung als Faktoren sowie den Basiswert als Kovariate enthält.</p>		

e: *Post-hoc* durchgeführte und im Studienbericht dargestellte Analyse. Fehlende Werte nach dem Basiswert wurden durch Imputation mit 0 ersetzt.

f: *Post-hoc*-Analyse.

In einer *a priori* definierten Analyse mit NOCB-Imputation für die Patienten, die während des Screenings und Woche 1 der Studie abdominale Schmerzen zeigten, hatten die mit Volanesorsen behandelten Patienten eine größere Schmerzreduktion im Vergleich zu Patienten aus der Placebo-Gruppe (Tabelle 4-29). Dieser Behandlungseffekt ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,0774$). In einer weiteren *post-hoc* durchgeführten und im Studienbericht dargestellten Analyse, in der fehlende Werte mit 0 ersetzt wurden, zeigte sich jedoch für diese Patienten eine statistisch signifikante Reduktion des Durchschnitts der maximalen Schmerzintensität in der Volanesorsen-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe ($p = 0,0227$). Da das untere Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 liegt, das obere Konfidenzintervall jedoch den Wert von -0,2 einschließt, kann man aber nicht hinreichend sicher von einem klinisch relevanten Effekt ausgehen (Tabelle 4-29). Weil die statistische Signifikanz von der Art der Imputation abhängig ist, werden diese Ergebnisse nicht für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen.

Darüber hinaus hatten Volanesorsen-behandelte Patienten, die abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 der Studie zeigten, tendenziell eine reduzierte Häufigkeit abdominaler Schmerzen nach 7–12 Monaten Behandlung (Ereignisse pro Patient pro Jahr: 3,14 in der Volanesorsen-Gruppe vs. 11,45 in der Placebo-Gruppe, siehe Abbildung 4-2A). Dieser Trend zeigte sich für moderate bis schwerwiegende abdominale Schmerzen bereits nach 4–12 Monaten Behandlung (Ereignisse pro Patient pro Jahr: 1,72 bzw. 2,34 in der Volanesorsen-Gruppe vs. 5,45 bzw. 7,17 in der Placebo-Gruppe, siehe Abbildung 4-2B). Ein tendenzieller Vorteil trat darüber hinaus auch bei der Reduktion der größten Intensität abdominaler Schmerzen in Volanesorsen-behandelten Patienten im Vergleich zur Placebo-Gruppe auf (3,14 vs. 5,40 für 4–12 Monate Behandlung und 2,40 vs. 5,40 für 7–12 Monate Behandlung).

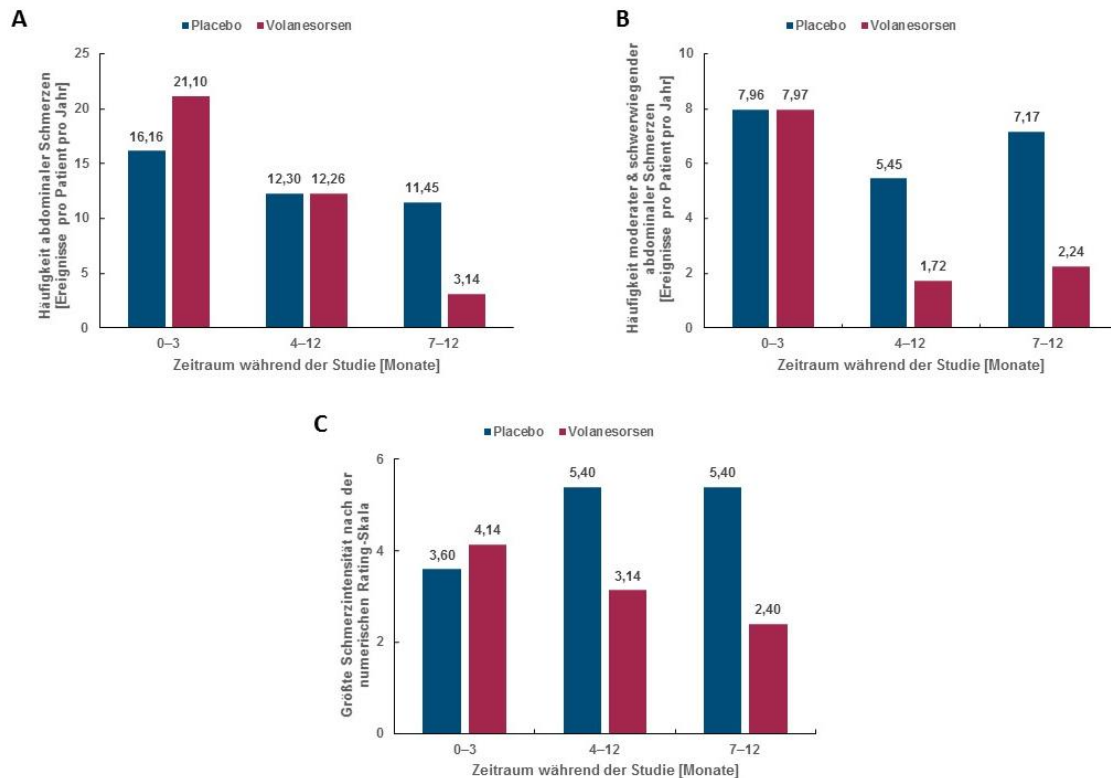


Abbildung 4-2: Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während verschiedener Behandlungszeiträume bei Patienten mit abdominalen Schmerzen während des Screenings und Woche 1 der Studie.

Hatten Patienten mehrfache Werte innerhalb eines solchen Zeitfensters, wurde der schlechteste (höchste) Wert in der Zusammenfassung und Analyse des Endpunktes berichtet. Die jährliche Rate für die verschiedenen Zeiträume wurde berechnet durch: Anzahl der Schmerzepisoden während des Studienzeitraums / (letzter Tag des Zeitraums – erster Tag des Zeitraums) \times 365,25. Die zum Vergleich zwischen den Studienarmen mittels eines Zweistichproben-t-Tests berechneten p-Werte waren nicht signifikant. *Post-hoc* durchgeführte und im Studienbericht dargestellte Analyse.

Zusammenfassung

Die Behandlung mit Volanesorsen hat einen tendenziell positiven Effekt auf den Durchschnitt der maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen bei Patienten, die während des Screenings und der ersten Studienwoche abdominale Schmerzen hatten. Darüber hinaus zeigte Volanesorsen für diese Patienten einen vorteilhaften Trend zu späteren Zeitpunkten bei der Reduktion in der Häufigkeit abdominaler Schmerzen unabhängig von deren Intensität, sowie eine Reduktion in der Häufigkeit moderater bis schwerwiegender Schmerzen bereits ab Monat 4 der Behandlung. Ein solch positiver Trend für Volanesorsen wurde auch für die größte Intensität abdominaler Schmerzen festgestellt.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext der Studie APPROACH wurden in Abschnitt 4.3.1.2.1 gemacht.

4.3.1.3.1.3 Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von „Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden“

Studie	Operationalisierung
APPROACH	<p>Zur Endpunkterhebung wurde die Diagnose einer potentiellen akuten Pankreatitis durch ein verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee (<i>Pancreatitis Adjudication Committee, PAC</i>) bestätigt. Dieses Komitee bestand aus drei permanenten Mitgliedern, deren Beurteilung auf den <i>Revised Atlanta Diagnostic Criteria</i> für akute Pankreatitiden [63] beruhte. Diese Kriterien verlangen, dass zwei der folgenden drei Kriterien für die Diagnose einer akuten Pankreatitis erfüllt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • abdominaler Schmerz, der vereinbar mit einer akuten Pankreatitis ist (akuter Beginn eines persistierenden, schwerwiegenden, epigastrischen Schmerzes, der oft in den Rücken ausstrahlt); • Aktivität der Serumlipase (oder Amylase), die mindestens dreimal größer als das obere Ende des Normalwertes ist; • charakteristische Befunde einer akuten Pankreatitis bei einer kontrastverstärkten Computertomographie, einer Magnetresonanztomographie oder eines transabdominalen Ultraschalls. <p>Da Patienten mit Hypertriglyzeridämie jedoch ein erhöhtes Risiko für wiederholt auftretende Pankreatitiden haben, wird im klinischen Alltag oft von den oben aufgeführten Kriterien abgewichen [64] und ein pragmatischer Ansatz bei der Diagnose einer akuten Pankreatitis verfolgt. Zudem zeigen diese Patienten oft keine Auffälligkeiten in der Aktivität der Amylase [65], was an einer Interferenz mit dem entsprechenden Labortest liegen kann [66]. Um dennoch zu einer unabhängigen Beurteilung einer akuten Pankreatitis durch das Expertenkomitee auf Basis der vorhandenen Daten zu gelangen, wurde eine erweiterte Klassifikation vorgenommen, nach der die nachfolgend aufgeführten Gruppen als unabhängig bestätigte akute Pankreatitis gewertet wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Pankreatitis: entsprechend den oben genannten <i>Revised Atlanta Diagnostic Criteria</i> für akute Pankreatitiden. • Wahrscheinliche Pankreatitis: klinische Pankreatitis mit Dokumentation typischer klinischer Merkmale und eines abnormalen Wertes für Amylase/Lipase, der weniger als dreifach erhöht im Vergleich zur oberen Grenze des Normalwertes ist; dabei müssen alle folgenden Merkmale erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> • abdominaler Schmerz, der vereinbar mit einer akuten Pankreatitis ist (akuter Beginn

eines persistierenden, schwerwiegenden, epigastrischen Schmerzes, der oft in den Rücken ausstrahlt);

- typische unterstützende Behandlung einer Pankreatitis ist initiiert (z.B. keine orale Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme, intravenöse Verabreichung von Flüssigkeit, Verschreibung von Analgetika [stärker als Paracetamol allein]);
- Werte für Amylase oder Lipase sind erhöht, aber nicht über das dreifache der oberen Grenze des Normalwertes hinaus;
- radiologische Untersuchungen nicht durchgeführt oder diagnostisch verwertbar;
- Diagnose einer akuten Pankreatitis bei der Entlassung durch einen Oberarzt, keine alternative Diagnose vorgeschlagen.
- Mögliche Pankreatitis: Dokumentation typischer klinischer Merkmale einer Pankreatitis bei einem Patienten mit einer Krankengeschichte von Pankreatitiden; dabei müssen alle folgenden Merkmale erfüllt sein:
 - vorhergehende medizinische Diagnose einer akuten Pankreatitis;
 - abdominaler Schmerz, der vereinbar mit einer akuten Pankreatitis ist (akuter Beginn eines persistierenden, schwerwiegenden, epigastrischen Schmerzes, der oft in den Rücken ausstrahlt);
 - typische unterstützende Behandlung einer Pankreatitis ist initiiert (z.B. keine orale Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme, intravenöse Verabreichung von Flüssigkeit, Verschreibung von Analgetika [stärker als Paracetamol allein]);
 - Werte für die Serumamylase oder Serumlipase entweder normal, nicht bestimmt oder fehlend;
 - radiologische Untersuchungen nicht durchgeführt oder diagnostisch verwertbar;
 - Diagnose einer akuten Pankreatitis bei der Entlassung durch den Arzt, keine alternative Diagnose.

Die Bestätigung einer akuten Pankreatitis wurde von zwei der drei Mitglieder des Expertenkomitees durchgeführt. War deren Urteil nicht einstimmig, wurde das dritte Mitglied hinzugezogen. Wurde auch in dieser Konstellation kein Konsens erreicht, fiel die Entscheidung durch den Vorsitzenden des Komitees.

In diesem Dossier dargestellt werden:

- Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden während der Behandlungsphase (definiert als Tag von der ersten Dosierung bis zur letzten Dosierung + 28 Tage)
- Vergleich der Anzahl unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden während der verschiedenen Studienphasen
- Anteil der Patienten mit behandlungsassoziierten unabhängig bestätigten akuten Pankreatitiden bei Patienten mit multiplen (≥ 2) Ereignissen in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung

Zeitraum der Endpunkterhebung:

- Durchgehend während der gesamten Studiendauer. In keinem Behandlungsarm kam es zu unabhängig bestätigten akuten Pankreatitiden nach Abschluss der Behandlung oder nach der Nachbeobachtungsphase (Datenschnitt vom 18.01.2017).

Imputation fehlender Werte:

Nicht anwendbar.

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden“ 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
APPROACH	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das als niedrig eingestufte Verzerrungspotential des patientenrelevanten Endpunktes „Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden“ begründet sich auf dem ebenfalls niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene. Zusätzlich war der Endpunkterheber, in diesem Fall das Expertenkomitee (siehe Abschnitt 4.2.5.2 und Tabelle 4-30), verblindet. Die primäre Analyse des Endpunktes beruht auf der praktikablen ITT-Population wie in Abschnitt 4.3.1.2.2 näher erläutert. Der Endpunkt wurde zudem wie geplant ausgewertet und die Ergebnisse im Studienbericht dargestellt, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher nicht gegeben. Weitere Aspekte liegen nicht vor, das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes kann also insgesamt als niedrig bewertet werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Das höchste Risiko für FCS-Patienten stellt eine akute Pankreatitis dar, die unvorhersehbar und oftmals wiederholt auftreten und zudem tödlich verlaufen kann [18, 20, 22-24, 31, 53, 59-61]. Patienten mit einer akuten Pankreatitis bei einer gleichzeitig schweren Hypertriglyzeridämie (≥ 1000 mg/dL), wie sie auch bei FCS zu finden ist, bedürfen einer intensiveren Pflege, haben ein vermehrtes Vorkommen einer pankreatischen Nekrose, ihre Organe versagen häufiger, und letztendlich kommt es zu einer erhöhten Sterblichkeit [18, 22]. Bei Patienten mit einer ausgesprochenen Hypertriglyzeridämie, die eine pankreatische Nekrose oder ein persistierendes Multiorganversagen erleiden, kann die Mortalität auf bis zu 30 % ansteigen [18]. Darüber hinaus ziehen akute Pankreatitiden Langzeitkomplikationen nach sich, darunter chronische Pankreatitiden sowie das Auftreten eines pankreatogenen Diabetes mellitus vom Typ 3c und endokrine oder exokrine Insuffizienzen [21, 29]. Dabei kann eine permanente Schädigung der Bauchspeicheldrüse wie beispielsweise eine chronische Pankreatitis bereits durch einen einzelnen Pankreatitis-Schub ausgelöst werden [41-43].

Außerdem besteht ein erhöhtes Risiko für eine Pankreatitis aufgrund vorhergehender Episoden einer Pankreatitis [40].

Dargestellt sind nachfolgend der Anteil der Patienten mit einer unabhängig bestätigten akuten Pankreatitis während der Behandlungsphase sowie die Häufigkeit dieser Ereignisse als Ereignisse pro Patient pro Jahr (Tabelle 4-32). Darüber hinaus wurden die Anzahl der Patienten sowie die Anzahl der Ereignisse für die verschiedenen Studienphasen deskriptiv dargestellt (Tabelle 4-33). Außerdem wurde der Anteil der Patienten mit behandlungsassoziierten unabhängig bestätigten akuten Pankreatitiden bei Patienten mit multiplen (≥ 2) Ereignissen in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung berichtet (Tabelle 4-34).

Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeit während der Behandlungsphase und jährliche Rate

APPROACH		
	Placebo (N = 33)	Volanesorsen (N = 33)
Anzahl der Patienten mit einer unabhängig bestätigten akuten Pankreatitis während der Behandlungsphase [n (%)] ^a	3 (9,1)	1 (3,0)
OR [95 % KI] ^b p-Wert ^c	0,35 [0,05; 2,61] p = 0,6132	
Jährliche Rate unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden während der Behandlungsphase (Ereignisse pro Patient pro Jahr) ^{a, d}		
Durchschnitt (SD) [95 % KI]	0,11 (0,39) [-0,02; 0,25]	0,09 (0,53) [-0,09; 0,28]
p-Wert ^e	p = 0,8440	
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Full Analysis Set</i>); %: bezogen auf N; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung</p> <p>a: Behandlungsphase definiert als Tag von der der ersten Dosierung bis zur letzten Dosierung + 28 Tage.</p> <p>b: Das OR, das KI und der p-Wert wurden im Studienbericht mittels Exakte Fisher-Test berechnet. Allerdings war die Darstellung derart, dass der Vorteil für das zu bewertende Arzneimittel Volanesorsen als > 1 berichtet wurde. Das hier dargestellte OR wurde daher <i>post-hoc</i> als Peto-OR neu berechnet, um der üblichen Darstellung mit einem Vorteil für Volanesorsen als < 1 zu entsprechen.</p> <p>c: p-Wert berechnet mittels Exakte Fisher-Test.</p> <p>d: Die jährliche Rate wurde berechnet durch: Anzahl der Ereignisse während der Behandlungsphase / (letzter Tag der Dosierung – erster Tag der Dosierung + 28) \times 365,25.</p> <p>e: p-Wert berechnet mittels Zweistichproben-t-Test.</p>		

Vor Behandlungsbeginn hatten insgesamt 13 Patienten (39,4 %) in der Volanesorsen-Gruppe 30 Ereignisse einer unabhängig bestätigten akuten Pankreatitis im Vergleich zu zehn Patienten (30,3 %) der Placebo-Gruppe mit 23 Ereignissen (Tabelle 4-33). Dagegen zeigte nur ein Volanesorsen-behandelter Patient ein Ereignis während der Behandlungsphase im Vergleich zu drei Patienten der Placebo-Gruppe (Tabelle 4-32). Dieser Vorteil für Volanesorsen mit einem OR von 0,35 (95 % KI: 0,05; 2,61) ist jedoch nicht statistisch

signifikant ($p = 0,6132$). Das Ereignis in dem Volanesorsen-behandelten Patienten wurde neun Tage nach der letzten Dosierung verzeichnet.

Für die jährliche Rate unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden während der Behandlungsphase (Ereignisse pro Patient pro Jahr) ergab sich kein statistischer Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ($p = 0,8440$). Die Studie APPROACH war nicht darauf gepowert, solche Effekte darzustellen.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl der Patienten und Ereignisse während der verschiedenen Studienphasen

APPROACH		
	Placebo (N = 33) n (%) [Ereignisse]	Volanesorsen (N = 33) n (%) [Ereignisse]
Patienten mit einem Ereignis vor der ersten Dosierung ^a	10 (30,3) [23]	13 (39,4) [30]
Patienten mit einem behandlungsassoziierten Ereignis ^b	3 (9,1) [4]	1 (3,0) [1]
Patienten mit einem Ereignis während der Behandlungsphase ^c	3 (9,1) [4]	1 (3,0) [1]
Patienten mit einem Ereignis nach Abschluss der Behandlung ^d	0 (0,0) [0]	0 (0,0) [0]
Patienten mit einem Ereignis nach der Nachbeobachtungsphase ^e	0 (0,0) [0]	0 (0,0) [0]

N: Patientenzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Full Analysis Set*); %: bezogen auf N
a: Definiert als jede unabhängig bestätigte akute Pankreatitis vor der ersten Dosierung (bis zu fünf Jahre vor dem Screening).
b: Definiert als jede unabhängig bestätigte akute Pankreatitis, die am ersten Tag der Dosierung oder später begonnen hat.
c: Definiert als jede unabhängig bestätigte akute Pankreatitis während der Behandlungsphase (Tag von der ersten Dosierung bis zur letzten Dosierung + 28 Tage).
d: Definiert als jede unabhängig bestätigte akute Pankreatitis, die zwischen dem Tag der letzten Dosierung + 29 Tage und dem Tag der letzten Dosierung + 90 Tage begonnen hat.
e: Definiert als jede unabhängig bestätigte akute Pankreatitis, die nach dem Tag der letzten Dosierung + 90 Tage begonnen hat (Datenschnitt vom 18.01.2017).

Ergänzend zu den in Tabelle 4-32 und Tabelle 4-33 dargestellten Ergebnissen kam es in keinem Behandlungsarm zu unabhängig bestätigten akuten Pankreatitiden nach Abschluss der Behandlung oder nach der Nachbeobachtungsphase (finaler Datenschnitt vom 28.04.2017).

In einer *post-hoc* durchgeführten und im Studienbericht dargestellten Analyse wurden diejenigen Patienten betrachtet, die multiple (≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden innerhalb von fünf Jahren vor der ersten Dosierung hatten (Tabelle 4-34). Die hier eingeschlossenen Patienten weisen im Vergleich zur Gesamtpopulation womöglich eine größere Wahrscheinlichkeit auf, im Krankheitsverlauf, aber auch im Verlauf der Studie ein weiteres Ereignis einer akuten Pankreatitis zu zeigen [5, 40]. Diese Patienten stellen daher eine spezifische Risikogruppe für wiederholt auftretende akute Pankreatitiden dar und sind deshalb von besonderer klinischer Relevanz, zumal eine permanente Schädigung der Bauchspeicheldrüse wie beispielsweise eine chronische Pankreatitis bereits durch einen einzelnen Pankreatitis-Schub ausgelöst werden kann [41-43].

Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeit behandlungsassoziierter Ereignisse bei Patienten mit multiplen Ereignissen in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung

APPROACH		
	Placebo (N = 33) n [Ereignisse]	Volanesorsen (N = 33) n [Ereignisse]
Patienten mit multiplen (≥ 2) unabhängig bestätigten akuten Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung	4 [17]	7 [24]
Patienten mit einer behandlungsassozierten unabhängig bestätigten akuten Pankreatitis ^a	3 [4]	0 [0]
OR [95 % KI] ^b p-Wert ^c	0,029 [0,001; 0,894] p = 0,0242	
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Full Analysis Set</i>); %: bezogen auf N; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall</p> <p>a: Definiert als jede unabhängig bestätigte akute Pankreatitis, die am ersten Tag der Dosierung oder später begonnen hat.</p> <p>b: <i>Post-hoc</i> durchgeführte und im Studienbericht dargestellte Analyse. Das OR, das KI und der p-Wert wurden im Studienbericht mittels Exakte Fisher-Test berechnet. Allerdings war die Darstellung derart, dass der Vorteil für das zu bewertende Arzneimittel Volanesorsen als > 1 berichtet wurde. Das hier dargestellte OR wurde daher <i>post-hoc</i> neu berechnet, um zu der üblichen Darstellung mit einem Vorteil für Volanesorsen als < 1 zu gelangen. Aufgrund der Nullzelle wurde hierbei der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zelhäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.</p> <p>c: p-Wert berechnet mittels Exakte Fisher-Test.</p>		

Bei der Analyse dieser Patientengruppe konnte gezeigt werden, dass vier Patienten in der Placebo-Gruppe insgesamt 17 Ereignisse vor Studienbeginn erlitten im Vergleich zu sieben Patienten in der Volanesorsen-Gruppe mit 24 Ereignissen (Tabelle 4-34). Unter der Behandlung mit Volanesorsen hatte dagegen keiner der Patienten eine unabhängig bestätigte akute Pankreatitis, während drei Patienten aus der Placebo-Gruppe insgesamt vier solcher Ereignisse aufwies. Damit zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Volanesorsen-behandelte Patienten bei der Häufigkeit behandlungsassoziierter Ereignisse mit einem OR von 0,029 (95 % KI: 0,001; 0,894; p = 0,0242). Mit Volanesorsen behandelte Patienten dieser besonderen Risikogruppe zeigten zugleich wie die Gesamtpopulation (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1) einen Vorteil bei dem patientenrelevanten Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“ (Monat 3: Differenz LS Mean [95 % KI]: -58,4 [-115,9; -0,8], p = 0,0476) sowie bei einzelnen Responderanalysen der Nüchtern-Triglyzeridwerte im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Statistisch signifikante Unterschiede bei Sicherheitsendpunkten (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.6) für diese Risikogruppe konnten für folgende Ereignisse gefunden werden: „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (ARD [95 % KI]: -0,61 [-1,10; -0,11], p = 0,0167), „Reduktion der Thrombozytenzahl“ definiert als zweimaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von $< 140.000/\text{mm}^3$ oder einmaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von $< 100.000/\text{mm}^3$ (ARD: [95 % KI]: 0,58 [0,06; 1,10], p = 0,0275) und „Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle“ (ARD [95 % KI]: 0,57 [0,14; 1,00], p = 0,0097).

Zusammenfassung

Bei Patienten mit multiplen akuten Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor Behandlungsbeginn konnte eine statistisch signifikante Reduktion in der Anzahl behandlungsassoziierter Ereignisse unter Volanesorsen im Vergleich zu Placebo festgestellt werden ($p = 0,0242$). Dabei ist festzuhalten, dass im Gegensatz zur Placebo-Gruppe keiner der Volanesorsen-behandelten Patienten in diesem Patientenkollektiv eine unabhängig bestätigte akute Pankreatitis während der Behandlungsphase oder danach erlitt. Darüber hinaus zeigte sich für die Gesamtpopulation ein positiver Trend bei der Reduktion akuter Pankreatitiden bei mit Volanesorsen behandelten Patienten.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext der Studie APPROACH wurden in Abschnitt 4.3.1.2.1 gemacht.

4.3.1.3.1.4 Veränderung des Gesundheitszustands anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQol-5 Dimension (EQ-5D) Questionnaire – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus

- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

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

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

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

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von „Veränderung des Gesundheitszustands anhand der visuellen Analogskala (VAS) des *EuroQol-5 Dimension (EQ-5D) Questionnaire*“

Studie	Operationalisierung
APPROACH	<p>Der EQ-5D ist ein etablierter und validierter generischer Fragebogen. Dieser Fragebogen beinhaltet die fünf Domänen Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit sowie eine visuelle Analogskala (VAS).</p> <p>Mittels der VAS bewerten Patienten ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100, wobei 0 der schlechteste denkbare Gesundheitszustand und 100 der beste denkbare Gesundheitszustand ist.</p> <p><i>In diesem Dossier dargestellt werden:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des VAS-Wertes vom Basiswert zu Woche 13, Woche 26 und Woche 52 <p><i>Zeitraum der Endpunkterhebung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zum Gruppenvergleich wurde der EQ-5D in Woche 1 (Tag 1, Basiswert), Woche 13 (Tag 85 [Tag 55–115]), Woche 26 (Tag 176 [Tag 146–206]) und Woche 52 (Tag 358 [Tag 328–388]) erhoben. <p><i>Imputation fehlender Werte:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fehlende Werte wurden nicht imputiert.

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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung des Gesundheitszustands anhand der visuellen Analogskala (VAS) des *EuroQol-5 Dimension (EQ-5D) Questionnaire*“ 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
APPROACH	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das als niedrig eingestufte Verzerrungspotential des patientenrelevanten Endpunktes „Veränderung des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D“ begründet sich auf dem ebenfalls niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene. Da dieser Endpunkt patientenberichtet und die Patienten verblindet waren, ist der Endpunkterheber ebenfalls als verblindet einzustufen. Die primäre Analyse des Endpunktes beruht auf der praktikablen ITT-Population wie in Abschnitt 4.3.1.2.2 näher erläutert. Der Endpunkt wurde zudem wie geplant ausgewertet und die Ergebnisse im Studienbericht dargestellt, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher nicht gegeben. Weitere Aspekte liegen nicht vor, das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes kann also insgesamt als niedrig bewertet werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Gesundheitszustands anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQol-5 Dimension (EQ-5D) Questionnaire“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Der EQ-5D ist ein etablierter und validierter generischer Fragebogen. Über die VAS bewerten die Patienten ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100, wobei 0 der schlechteste denkbare Gesundheitszustand und 100 der beste denkbare Gesundheitszustand ist. Während die Darstellung der Ergebnisse aus den fünf Domänen nicht zur Nutzenbewertung herangezogen wird, ist die Verbesserung des Gesundheitszustands anhand der VAS ein im Allgemeinen anerkannter patientenrelevanter Endpunkt [67, 68].

Nachfolgend werden die Ergebnisse in Form einer adjustierten Behandlungsdifferenz für die VAS im Rahmen der Studie APPROACH dargestellt.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Veränderung des Gesundheitszustands anhand der visuellen Analogskala (VAS) des *EuroQol-5 Dimension (EQ-5D) Questionnaire*“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPROACH				
	Basiswert	Final	Veränderung vom Basiswert ^a	Behandlungseffekt ^a
	n MW (SD)	n MW (SD)	n LS Mean [95 % KI]	Differenz LS Mean [95 % KI] p-Wert
Veränderung des VAS-Wertes vom Basiswert zu Woche 13				
Placebo (N = 33)	26 88,12 (8,40)	32 84,81 (15,44)	25 -1,74 [-7,06; 3,58]	-4,03 [-11,65; 3,59] p = 0,2920
Volanesorsen (N = 33)	24 87,75 (10,45)	30 78,23 (16,34)	24 -5,77 [-11,20; -0,34]	
Veränderung des VAS-Wertes vom Basiswert zu Woche 26				
Placebo (N = 33)	26 88,12 (8,40)	23 82,74 (21,58)	20 -5,10 [-13,48; 3,29]	3,20 [-8,82; 15,22] p = 0,5923
Volanesorsen (N = 33)	24 87,75 (10,45)	23 81,09 (15,91)	19 -1,90 [-10,50; 6,71]	
Veränderung des VAS-Wertes vom Basiswert zu Woche 52				
Placebo (N = 33)	26 88,12 (8,40)	22 84,27 (16,03)	18 -0,97 [-5,86; 3,93]	3,06 [-4,40; 10,53] p = 0,4079
Volanesorsen (N = 33)	24 87,75 (10,45)	16 87,88 (11,01)	14 2,10 [-3,46; 7,66]	
N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS: <i>Least Square</i> ; KI: Konfidenzintervall; ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> a: Der LS Mean, die Konfidenzintervalle und der p-Wert wurden mittels eines ANCOVA-Modells berechnet, das die Veränderung des VAS-Wertes vom Basiswert als abhängige Variable und die Behandlung, das Alter sowie den Basiswert als Kovariate enthält.				

Bei der Bewertung des Gesundheitszustands durch die Patienten mittels der VAS ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) bei der Behandlung mit Volanesorsen im Vergleich zu Placebo. Für die späteren Zeitpunkte zeigte sich jedoch eine Tendenz zur Verbesserung des Gesundheitszustands bei Patienten der Volanesorsen-Gruppe (Tabelle 4-37). Dabei ist zu beachten, dass die FCS-Patienten in der Studie APPROACH ungewöhnlich hohe Basiswerte für die VAS zeigten, was auf die Bewältigungsstrategien dieser Patienten im Umgang mit ihrer Erkrankung zurückzuführen sein könnte.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext der Studie APPROACH wurden in Abschnitt 4.3.1.2.1 gemacht.

4.3.1.3.1.5 Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey (SF-36)* – RCT

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

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen,

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

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von „Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey (SF-36)*“

Studie	Operationalisierung
APPROACH	<p>Der SF-36 ist ein etablierter und validierter generischer Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dieser Fragebogen beinhaltet die acht Domänen Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion und Psychisches Wohlbefinden aufgeteilt werden. Diese verschiedenen Domänen werden zusätzlich zu einer körperlichen (<i>Physical Component Summary, PCS</i>) sowie zu einer psychischen (<i>Mental Component Summary, MCS</i>) Summenskala zusammengefasst.</p> <p><i>In diesem Dossier dargestellt werden:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Werte für die 8 individuellen Domänen sowie die Veränderung der PCS- und MCS-Werte, jeweils vom Basiswert zu Woche 13, Woche 26 und Woche 52 • Responderanalysen für verschiedene MIDs für die Summenskalen PCS und MCS sowie für MIDs für die einzelnen Domänen des SF 36 (siehe Abschnitt 4.2.5.2) <p><i>Zeitraum der Endpunkterhebung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zum Gruppenvergleich wurde der SF-36 in Woche 1 (Tag 1, Basiswert), Woche 13 (Tag 85 [Tag 55–115]), Woche 26 (Tag 176 [Tag 146–206]) und Woche 52 (Tag 358 [Tag 328–388]) erhoben. <p><i>Imputation fehlender Werte:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fehlende Werte wurden nicht imputiert.

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 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey (SF-36)*“ 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
APPROACH	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das als niedrig eingestufte Verzerrungspotential des patientenrelevanten Endpunktes „Veränderung der Lebensqualität anhand des SF-36“ begründet sich auf dem ebenfalls niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene. Da dieser Endpunkt patientenberichtet und die Patienten verblindet waren, ist der Endpunkterheber ebenfalls als verblindet einzustufen. Die primäre Analyse des Endpunktes beruht auf der praktikablen ITT-Population wie in Abschnitt 4.3.1.2.2 näher erläutert. Der Endpunkt wurde zudem wie geplant ausgewertet und die Ergebnisse im Studienbericht dargestellt, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher nicht gegeben. Weitere Aspekte liegen nicht vor, das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes kann also insgesamt als niedrig bewertet werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Lebensqualität anhand des Short Form (36) Health Survey (SF-36)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Der SF-36 gilt als etablierter und validierter generischer Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und umfasst 36 Fragen, die in acht Domänen „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Rollenfunktion“, „Körperliche Schmerzen“, „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“, „Vitalität“, „Soziale Funktionsfähigkeit“, „Emotionale Rollenfunktion“ und „Psychisches Wohlbefinden“ aufgeteilt werden. Diese verschiedenen Domänen werden zusätzlich zu einer körperlichen (*Physical Component Summary, PCS*) sowie zu einer psychischen (*Mental Component Summary, MCS*) Summenskala zusammengefasst. Der SF-36 wird im Allgemeinen als patientenrelevanter Endpunkt zur Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens anerkannt [69-73].

Nachfolgend werden die Ergebnisse in Form einer adjustierten Behandlungsdifferenz für die verschiedenen Domänen sowie die Summenskalen PCS und MCS im Rahmen der Studie APPROACH (Tabelle 4-40) sowie verschiedene Responderanalysen für die Summenskalen PCS und MCS sowie für die einzelnen Domänen des SF-36 (Tabelle 4-41) dargestellt.

Absolute Veränderung der Lebensqualität anhand des SF-36Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey (SF-36)*“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPROACH				
	Basiswert	Final	Veränderung vom Basiswert ^a	Behandlungseffekt ^a
	n MW (SD)	n MW (SD)	n LS Mean [95 % KI]	Differenz LS Mean [95 % KI] p-Wert
Veränderung vom Basiswert zu Woche 13				
<i>Körperliche Funktionsfähigkeit</i>				
Placebo (N = 33)	26 55,63 (3,90)	32 53,77 (8,00)	25 -1,50 [-3,93; 0,93]	0,19 [-3,29; 3,67] p = 0,9130
Volanesorsen (N = 33)	24 55,63 (3,61)	30 52,50 (8,37)	24 -1,31 [-3,79; 1,17]	
<i>Körperliche Rollenfunktion</i>				
Placebo (N = 33)	26 53,88 (4,23)	32 52,39 (7,48)	25 -0,94 [-3,96; 2,09]	1,17 [-3,18; 5,51] p = 0,5919
Volanesorsen (N = 33)	24 52,48 (7,07)	30 51,69 (8,56)	24 0,23 [-2,86; 3,31]	
<i>Körperliche Schmerzen</i>				
Placebo (N = 33)	26 55,53 (6,88)	32 55,33 (9,07)	25 0,47 [-2,78; 3,71]	-0,09 [-4,74; 4,55] p = 0,9683
Volanesorsen (N = 33)	24 55,08 (12,42)	30 53,49 (9,56)	24 0,37 [-2,94; 3,68]	
<i>Allgemeine Gesundheitswahrnehmung</i>				
Placebo (N = 33)	26 49,46 (9,72)	32 51,14 (10,49)	25 2,21 [-0,46; 4,89]	-2,24 [-6,07; 1,60] p = 0,2460
Volanesorsen (N = 33)	24 51,18 (11,23)	30 50,10 (9,94)	24 -0,03 [-2,76; 2,71]	
<i>Vitalität</i>				
Placebo (N = 33)	26 57,06 (7,85)	32 56,59 (9,74)	25 -0,32 [-3,20; 2,56]	0,90 [-3,23; 5,03] p = 0,6627
Volanesorsen (N = 33)	24 55,07 (11,44)	30 55,27 (9,18)	24 0,58 [-2,36; 3,52]	
<i>Soziale Funktionsfähigkeit</i>				
Placebo (N = 33)	26 53,87 (5,07)	32 52,80 (8,29)	25 -0,56 [-3,54; 2,42]	1,57 [-2,72; 5,86] p = 0,4656
Volanesorsen (N = 33)	24 51,70 (8,66)	30 51,66 (7,98)	24 1,01 [-2,04; 4,05]	

<i>Emotionale Rollenfunktion</i>				
Placebo (N = 33)	26 53,76 (4,38)	32 51,71 (7,77)	25 -1,56 [-4,23; 1,11]	1,73 [-2,10; 5,56] p = 0,3667
Volanesorsen (N = 33)	24 52,98 (7,11)	30 52,11 (7,26)	24 0,17 [-2,55; 2,90]	
<i>Psychisches Wohlbefinden</i>				
Placebo (N = 33)	26 53,18 (7,70)	32 53,65 (9,54)	25 0,40 [-2,86; 3,66]	0,05 [-4,62; 4,73] p = 0,9814
Volanesorsen (N = 33)	24 52,39 (9,97)	30 52,00 (8,43)	24 0,46 [-2,87; 3,79]	
<i>Körperliche Summenskala (PCS)^b</i>				
Placebo (N = 33)	26 54,12 (4,89)	32 52,70 (8,15)	25 -0,56 [-3,17; 2,05]	-0,66 [-4,40; 3,08] p = 0,7231
Volanesorsen (N = 33)	24 54,20 (7,25)	30 50,96 (9,10)	24 -1,22 [-3,88; 1,44]	
<i>Psychische Summenskala (MCS)^b</i>				
Placebo (N = 33)	26 53,58 (6,00)	32 52,35 (9,86)	25 -0,24 [-3,97; 3,48]	-1,62 [-6,97; 3,73] p = 0,5449
Volanesorsen (N = 33)	24 51,99 (10,32)	30 50,13 (10,21)	24 -1,86 [-5,66; 1,93]	
Veränderung vom Basiswert zu Woche 26				
<i>Körperliche Funktionsfähigkeit</i>				
Placebo (N = 33)	26 55,63 (3,90)	24 53,55 (8,69)	21 -1,90 [-4,83; 1,03]	0,38 [-3,88; 4,63] p = 0,8587
Volanesorsen (N = 33)	24 55,63 (3,61)	23 51,63 (8,03)	19 -1,52 [-4,60; 1,56]	
<i>Körperliche Rollenfunktion</i>				
Placebo (N = 33)	26 53,88 (4,23)	24 53,04 (7,00)	21 0,01 [-2,70; 2,73]	-0,27 [-4,22; 3,68] p = 0,8916
Volanesorsen (N = 33)	24 52,48 (7,07)	23 50,03 (8,77)	19 -0,25 [-3,11; 2,60]	
<i>Körperliche Schmerzen</i>				
Placebo (N = 33)	26 55,53 (6,88)	24 56,14 (6,86)	21 0,88 [-2,57; 4,32]	-1,74 [-6,73; 3,26] p = 0,4853
Volanesorsen (N = 33)	24 55,08 (12,42)	23 52,18 (10,33)	19 -0,86 [-4,48; 2,76]	

<i>Allgemeine Gesundheitswahrnehmung</i>				
Placebo (N = 33)	26 49,46 (9,72)	24 51,33 (9,76)	21 1,67 [-1,68; 5,03]	0,01 [-4,86; 4,88] p = 0,9967
Volanesorsen (N = 33)	24 51,18 (11,23)	23 50,09 (10,38)	19 1,68 [-1,84; 5,21]	
<i>Vitalität</i>				
Placebo (N = 33)	26 57,06 (7,85)	24 55,57 (8,31)	21 0,25 [-3,41; 3,91]	0,26 [-5,07; 5,58] p = 0,9226
Volanesorsen (N = 33)	24 55,07 (11,44)	23 54,28 (10,32)	19 0,51 [-3,34; 4,36]	
<i>Soziale Funktionsfähigkeit</i>				
Placebo (N = 33)	26 53,87 (5,07)	24 53,37 (7,68)	21 0,69 [-3,42; 4,80]	-2,77 [-8,77; 3,23] p = 0,3554
Volanesorsen (N = 33)	24 51,70 (8,66)	23 48,84 (10,84)	19 -2,08 [-6,41; 2,25]	
<i>Emotionale Rollenfunktion</i>				
Placebo (N = 33)	26 53,76 (4,38)	24 51,96 (8,47)	21 -1,10 [-4,10; 1,90]	-0,06 [-4,42; 4,30] p = 0,9771
Volanesorsen (N = 33)	24 52,98 (7,11)	23 49,81 (7,90)	19 -1,16 [-4,32; 1,99]	
<i>Psychisches Wohlbefinden</i>				
Placebo (N = 33)	26 53,18 (7,70)	24 53,05 (9,44)	21 0,89 [-2,79; 4,58]	-1,46 [-6,81; 3,89] p = 0,5831
Volanesorsen (N = 33)	24 52,39 (9,97)	23 50,64 (9,02)	19 -0,57 [-4,45; 3,30]	
<i>Körperliche Summenskala (PCS)^b</i>				
Placebo (N = 33)	26 54,12 (4,89)	24 53,38 (7,34)	21 -0,27 [-3,16; 2,61]	-0,53 [-4,71; 3,66] p = 0,7993
Volanesorsen (N = 33)	24 54,20 (7,25)	23 50,73 (10,01)	19 -0,80 [-3,84; 2,23]	
<i>Psychische Summenskala (MCS)^b</i>				
Placebo (N = 33)	26 53,58 (6,00)	24 52,32 (9,63)	21 0,49 [-3,30; 4,28]	-1,81 [-7,32; 3,70] p = 0,5091
Volanesorsen (N = 33)	24 51,99 (10,32)	23 49,89 (8,88)	19 -1,32 [-5,30; 2,66]	

Veränderung vom Basiswert zu Woche 52				
<i>Körperliche Funktionsfähigkeit</i>				
Placebo (N = 33)	26 55,63 (3,90)	22 53,36 (5,98)	18 -1,28 [-4,20; 1,65]	-2,29 [-6,68; 2,09] p = 0,2930
Volanesorsen (N = 33)	24 55,63 (3,61)	17 51,12 (8,09)	15 -3,57 [-6,78; -0,36]	
<i>Körperliche Rollenfunktion</i>				
Placebo (N = 33)	26 53,88 (4,23)	22 50,22 (8,57)	18 -2,03 [-6,54; 2,47]	-1,96 [-8,71; 4,78] p = 0,5561
Volanesorsen (N = 33)	24 52,48 (7,07)	17 48,04 (11,02)	15 -4,00 [-8,94; 0,95]	
<i>Körperliche Schmerzen</i>				
Placebo (N = 33)	26 55,53 (6,88)	22 55,18 (8,80)	18 1,47 [-2,81; 5,74]	-1,48 [-7,87; 4,90] p = 0,6384
Volanesorsen (N = 33)	24 55,08 (12,42)	17 53,63 (10,93)	15 -0,01 [-4,70; 4,67]	
<i>Allgemeine Gesundheitswahrnehmung</i>				
Placebo (N = 33)	26 49,46 (9,72)	22 49,29 (9,64)	18 2,28 [-0,91; 5,46]	-3,11 [-7,87; 1,65] p = 0,1918
Volanesorsen (N = 33)	24 51,18 (11,23)	17 49,21 (10,26)	15 -0,83 [-4,33; 2,66]	
<i>Vitalität</i>				
Placebo (N = 33)	26 57,06 (7,85)	22 55,97 (7,06)	18 0,22 [-3,33; 3,78]	-0,69 [-6,00; 4,61] p = 0,7912
Volanesorsen (N = 33)	24 55,07 (11,44)	17 56,27 (9,37)	15 -0,47 [-4,36; 3,43]	
<i>Soziale Funktionsfähigkeit</i>				
Placebo (N = 33)	26 53,87 (5,07)	22 52,33 (7,26)	18 0,60 [-2,44; 3,65]	-1,66 [-6,24; 2,93] p = 0,4657
Volanesorsen (N = 33)	24 51,70 (8,66)	17 49,67 (9,23)	15 -1,06 [-4,40; 2,29]	
<i>Emotionale Rollenfunktion</i>				
Placebo (N = 33)	26 53,76 (4,38)	22 51,42 (8,08)	18 -0,93 [-5,60; 3,75]	-1,21 [-8,25; 5,83] p = 0,7271
Volanesorsen (N = 33)	24 52,98 (7,11)	17 50,64 (11,62)	15 -2,14 [-7,27; 3,00]	

<i>Psychisches Wohlbefinden</i>				
Placebo (N = 33)	26 53,18 (7,70)	22 54,08 (8,58)	18 1,98 [-2,36; 6,32]	-2,96 [-9,44; 3,52] p = 0,3583
Volanesorsen (N = 33)	24 52,39 (9,97)	17 51,95 (10,30)	15 -0,98 [-5,74; 3,78]	
<i>Körperliche Summenskala (PCS)^b</i>				
Placebo (N = 33)	26 54,12 (4,89)	22 51,57 (8,24)	18 -0,48 [-3,94; 2,99]	-2,12 [-7,31; 3,07] p = 0,4098
Volanesorsen (N = 33)	24 54,20 (7,25)	17 50,38 (9,33)	15 -2,60 [-6,40; 1,21]	
<i>Psychische Summenskala (MCS)^b</i>				
Placebo (N = 33)	26 53,58 (6,00)	22 52,60 (9,56)	18 0,58 [-3,56; 4,72]	-1,02 [-7,23; 5,19] p = 0,7395
Volanesorsen (N = 33)	24 51,99 (10,32)	17 52,25 (10,22)	15 -0,44 [-4,98; 4,10]	
N: Patientenzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS: <i>Least Square</i> ; KI: Konfidenzintervall; ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> a: Der LS Mean, die Konfidenzintervalle und der p-Wert wurden mittels eines ANCOVA-Modells berechnet, das die Veränderung des VAS-Wertes vom Basiswert als abhängige Variable und die Behandlung, das Alter sowie den Basiswert als Kovariate enthält. b: <i>Post-hoc</i> -Analyse.				

Bei der Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Patienten mittels des SF-36 ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) bei der Behandlung mit Volanesorsen im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-40).

Responderanalysen

Zur weiteren Beurteilung der klinischen Relevanz wurde eine Responderanalyse für die Summenskalen PCS und MCS sowie für die einzelnen Domänen des SF-36 durchgeführt. Dem Manual des SF-36 ist zu entnehmen, dass eine MID von $> 3,4$ Punkten für die Summenskala PCS bzw. von $> 4,6$ Punkten für die Summenskala MCS als geeignet zu betrachten ist [74, 75]. Für die einzelnen Domänen des SF-36 gelten außerdem folgende MIDs: Körperliche Funktionsfähigkeit – MID $> 4,3$ Punkte, Körperliche Rollenfunktion – MID $> 3,4$ Punkte, Körperliche Schmerzen – MID $> 6,2$ Punkte, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung – MID $> 7,2$ Punkte, Vitalität – MID $> 6,2$ Punkte, Soziale Funktionsfähigkeit – MID $> 6,9$ Punkte, Emotionale Rollenfunktion – MID $> 4,5$ Punkte und Psychisches Wohlbefinden – MID $> 6,2$ Punkte [74, 75]. Als Responderanalysen für die beiden Summenskalen werden außerdem die MIDs ≥ 3 und ≥ 5 Punkte dargestellt, die bereits in früheren Verfahren als die für den Patienten kleinste wahrnehmbare Veränderung anerkannt wurden [69-71, 76].

Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey (SF-36)*“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen

APPROACH			
	Placebo (N = 33)	Volanesorsen (N = 33)	OR [95 % KI] ^b p-Wert
	n (%)	n (%)	
Responderanalyse für Woche 13^a			
Patienten mit nicht-fehlenden Werten	25	24	
Körperliche Summenskala (PCS), MID > 3,4	4 (16,0)	4 (16,7)	0,86 [0,16; 4,74] p = 0,8620
Körperliche Summenskala (PCS), MID ≥ 3	4 (16,0)	4 (16,7)	0,86 [0,16; 4,74] p = 0,8620
Körperliche Summenskala (PCS), MID ≥ 5	1 (4,0)	4 (16,7)	4,44 [0,39; 51,17] p = 0,2320
Psychische Summenskala (MCS), MID > 4,6	4 (16,0)	4 (16,7)	0,39 [0,05; 3,06] p = 0,3689
Psychische Summenskala (MCS), MID ≥ 3	6 (24,0)	6 (25,0)	0,68 [0,15; 3,07] p = 0,6138
Psychische Summenskala (MCS), MID ≥ 5	4 (16,0)	4 (16,7)	0,39 [0,05; 3,06] p = 0,3689
Körperliche Funktionsfähigkeit, MID > 4,3	1 (4,0)	0 (0,0)	0,33 [0,01; 8,59] p = 0,5075
Körperliche Rollenfunktion, MID > 3,4	4 (16,0)	3 (12,5)	0,30 [0,03; 2,92] p = 0,2977
Körperliche Schmerzen, MID > 6,2	8 (32,0)	1 (4,2)	0,07 [0,01; 0,72] p = 0,0253
Allgemeine Gesundheits- wahrnehmung, MID > 7,2	2 (8,0)	0 (0,0)	0,19 [0,01; 4,21] p = 0,2948
Vitalität, MID > 6,2	1 (4,0)	1 (4,2)	0,93 [0,05; 17,45] p = 0,9586
Soziale Funktionsfähigkeit, MID > 6,9	0 (0,0)	0 (0,0)	NC
Emotionale Rollenfunktion, MID > 4,5	1 (4,0)	1 (4,2)	0,03 [0,00; 66,82] p = 0,3680
Psychisches Wohlbefinden, MID > 6,2	0 (0,0)	1 (4,2)	3,26 [0,13; 83,90] p = 0,4765
Responderanalyse für Woche 26^a			
Patienten mit nicht-fehlenden Werten	21	19	
Körperliche Summenskala (PCS), MID > 3,4	3 (14,3)	2 (10,5)	0,26 [0,02; 4,30] p = 0,3494

Körperliche Summenskala (PCS), MID \geq 3	4 (19,0)	2 (10,5)	0,24 [0,02; 2,75] p = 0,2531
Körperliche Summenskala (PCS), MID \geq 5	3 (14,3)	2 (10,5)	0,26 [0,02; 4,30] p = 0,3494
Psychische Summenskala (MCS), MID > 4,6	4 (19,0)	6 (31,6)	1,67 [0,33; 8,31] p = 0,5341
Psychische Summenskala (MCS), MID \geq 3	5 (23,8)	7 (36,8)	1,69 [0,37; 7,61] p = 0,4974
Psychische Summenskala (MCS), MID \geq 5	3 (14,3)	6 (31,6)	2,49 [0,43; 14,44] p = 0,3079
Körperliche Funktionsfähigkeit, MID > 4,3	0 (0,0)	0 (0,0)	NC
Körperliche Rollenfunktion, MID > 3,4	2 (9,5)	1 (5,3)	0,36 [0,02; 6,26] p = 0,4855
Körperliche Schmerzen, MID > 6,2	5 (23,8)	1 (5,3)	0,15 [0,01; 1,58] p = 0,1156
Allgemeine Gesundheits- wahrnehmung, MID > 7,2	3 (14,3)	1 (5,3)	0,26 [0,02; 3,16] p = 0,2886
Vitalität, MID > 6,2	1 (4,8)	0 (0,0)	0,35 [0,01; 9,13] p = 0,5284
Soziale Funktionsfähigkeit, MID > 6,9	0 (0,0)	0 (0,0)	NC
Emotionale Rollenfunktion, MID > 4,5	1 (4,8)	0 (0,0)	0,35 [0,01; 9,13] p = 0,5284
Psychisches Wohlbefinden, MID > 6,2	2 (9,5)	2 (10,5)	1,10 [0,14; 8,97] p = 0,9262
Responderanalyse für Woche 52^a			
Patienten mit nicht-fehlenden Werten	18	15	
Körperliche Summenskala (PCS), MID > 3,4	7 (38,9)	1 (6,7)	0,01 [0,00; 1,04] p = 0,0518
Körperliche Summenskala (PCS), MID \geq 3	7 (38,9)	1 (6,7)	0,01 [0,00; 1,04] p = 0,0518
Körperliche Summenskala (PCS), MID \geq 5	3 (16,7)	1 (6,7)	0,05 [0,00; 3,93] p = 0,1789
Psychische Summenskala (MCS), MID > 4,6	1 (5,6)	4 (26,7)	4,90 [0,35; 68,12] p = 0,2366
Psychische Summenskala (MCS), MID \geq 3	4 (22,2)	6 (40,0)	2,04 [0,40; 10,56] p = 0,3943
Psychische Summenskala (MCS), MID \geq 5	1 (5,6)	4 (26,7)	4,90 [0,35; 68,12] p = 0,2366

Körperliche Funktionsfähigkeit, MID > 4,3	1 (5,6)	0 (0,0)	0,38 [0,01; 9,93] p = 0,5584
Körperliche Rollenfunktion, MID > 3,4	1 (5,6)	1 (6,7)	1,02 [0,03; 32,19] p = 0,9893
Körperliche Schmerzen, MID > 6,2	4 (22,2)	1 (6,7)	0,18 [0,02; 2,04] p = 0,1642
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, MID > 7,2	2 (11,1)	1 (6,7)	0,58 [0,04; 8,40] p = 0,6876
Vitalität, MID > 6,2	2 (11,1)	0 (0,0)	0,21 [0,01; 4,80] p = 0,3303
Soziale Funktionsfähigkeit, MID > 6,9	0 (0,0)	0 (0,0)	NC
Emotionale Rollenfunktion, MID > 4,5	0 (0,0)	1 (6,7)	3,83 [0,14; 101,07] p = 0,4216
Psychisches Wohlbefinden, MID > 6,2	2 (11,1)	2 (13,3)	1,56 [0,17; 14,00] p = 0,6930
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (FAS); n: Anzahl der Responder; %: bezogen auf die Anzahl der Patienten mit nicht-fehlenden Wert; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall; NC: Nicht berechenbar; FAS: <i>Full Analysis Set</i></p> <p>a: <i>Post-hoc</i>-Analyse. Die Anzahl der Responder und Nicht-Responder basiert auf den beobachteten Daten. Der prozentuale Anteil bezieht sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe der FAS-Population, die einen nicht-fehlenden Wert hatten.</p> <p>b: <i>Post-hoc</i>-Analyse. Das OR und die dazugehörigen Konfidenzintervalle und p-Werte wurden mittels eines logistischen Regressionsmodells berechnet, das die Behandlung sowie die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung als Faktoren und den log-transformierten Basiswert als Kovariate enthält. Abweichend davon wurde bei Vierfeldertafeln mit Nullzellen ein nicht-adjustiertes OR berechnet, wobei dazu der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zelloberfläche der entsprechenden Vierfeldertafel addiert wurde.</p>			

Bei der Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Patienten auf Basis von Responderanalysen der Summenskalen PCS und MCS des SF-36 ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) bei der Behandlung mit Volanesorsen im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-41). Dies gilt mit Ausnahme der Domäne „Körperliche Schmerzen“ zu Woche 13 auch für alle Subdomänen des SF-36. Da dieser statistisch signifikante Unterschied nur zu Beginn der Studie, nicht aber zu späteren Zeitpunkten festgestellt wird, kann man hier nicht von einem robusten Effekt ausgehen. Daher wird dieses Ergebnis nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Zusammenfassung

Es konnte insgesamt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 festgestellt werden.

Grundsätzlich ist bei der Bewertung dieses Ergebnisses zu bedenken, dass generische Fragebögen wie der SF-36 nicht unbedingt die für die betroffene Patientenpopulation relevante Problematik abbilden und dementsprechend oft auch nicht sensitiv genug sind, um eine therapiebedingte Verbesserung der Lebensqualität zu erfassen. Wie schon für die VAS des EQ-5D erwähnt, zeigten Patienten in der Studie APPROACH ungewöhnlich hohe Basiswerte für die Domänen des SF-36, was auf die Bewältigungsstrategien dieser Patienten

im Umgang mit ihrer Erkrankung zurückzuführen sein könnte. Derzeit werden daher krankheitsspezifische Fragebögen für FCS-Patienten entwickelt [18, 31, 44]. Diese stehen aber noch nicht für die Erhebung in klinischen Studien zur Verfügung, so auch nicht für die in diesem Dossier dargestellte Studie APPROACH, der ersten in der Indikation FCS durchgeführten RCT-Studie der Phase III.

Ergebnisse der retrospektiven Analyse ReFOCUS auf Basis von patientenberichteten Fragebögen konnten zeigen, dass die Behandlung mit Volanesorsen zu einer Verbesserung physischer, psychischer und kognitiver Symptome und damit verschiedener Aspekte der Lebensqualität von FCS-Patienten geführt hat. Darüber hinaus führte Volanesorsen auch zu einer Reduktion der Auswirkungen von FCS auf das persönliche, soziale und berufliche Leben dieser Patienten [45].

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext der Studie APPROACH wurden in Abschnitt 4.3.1.2.1 gemacht.

4.3.1.3.1.6 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des

relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion

- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

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

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

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

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
APPROACH	<p>Ein unerwünschtes Ereignis wurde als nachteiliges oder unbeabsichtigtes Zeichen (inklusive z.B. eines klinisch signifikanten abnormen Laborbefundes), Symptom oder Krankheit definiert, das temporär mit der Studie oder dem Gebrauch der Studienmedikation assoziiert ist, unabhängig davon, ob das unerwünschte Ereignis als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend erachtet wurde.</p> <p><i>Zeitpunkt der Endpunkterhebung:</i></p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse wurden als behandlungsassoziierte unerwünschte Ereignisse (<i>treatment-emergent adverse event</i>, TEAE) dargestellt. Ein solches Ereignis war definiert als ein Ereignis, das am Tag der ersten Dosierung oder nach der ersten Dosierung erstmalig auftrat oder sich verschlimmerte.</p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse wurden nach der <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA)-Version 19.1 kodiert.</p> <p><i>Beurteilung des Schweregrads:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leicht: Das Ereignis wurde leicht durch den Patienten ertragen und hatte keinen Einfluss auf die täglichen Aktivitäten. • Moderat: Das Ereignis verursachte mehr Beschwerden und beeinträchtigte die üblichen täglichen Aktivitäten des Patienten.

- **Schwer:** Das Ereignis behinderte den Patienten und verursachte erhebliche Beeinträchtigungen der üblichen täglichen Aktivitäten des Patienten.

Wenn sich der Schweregrad (leicht, moderat, schwer) eines unerwünschten Ereignisses veränderte, wurde ein neuer Eintrag für dieses unerwünschte Ereignis mit dem neuen Schweregrad angelegt, wobei das Anfangsdatum für dieses neue Ereignis und das Enddatum des alten Ereignisses auf denselben Tag gesetzt wurden.

Beurteilung der Kausalität:

Der Zusammenhang eines Ereignisses mit der Studienmedikation wurde folgendermaßen charakterisiert:

- **Zusammenhängend:** Klare Anzeichen, dass das Ereignis mit der Studienmedikation in Zusammenhang stand, z.B. durch Bestätigung nach einer positiven Rechallenge.
- **Möglich:** Das Ereignis konnte nicht durch die Krankheit, andere Medikamente oder andere Ursachen erklärt werden, und es gab einen plausiblen zeitlichen Zusammenhang zwischen dem Ereignis und der Medikamenteneinnahme.
- **Unwahrscheinlich/gering:** Ein Ereignis, für das eine alternative Erklärung wie z.B. andere Medikamente oder bestehende Beschwerden wahrscheinlicher war, oder bei dem der zeitliche Zusammenhang mit der Medikamenteneinnahme und/oder die Exposition darauf hinweisen, dass ein kausaler Zusammenhang unwahrscheinlich war.
- **Nicht zusammenhängend:** Das Ereignis konnte ohne Weiteres durch die bei dem Patienten zugrundeliegende Krankheit, andere Medikamente oder andere Ursachen erklärt werden und war daher nach Meinung des Prüfarztes nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend.

Ein Zusammenhang eines unerwünschten Ereignisses mit der Studienmedikation wurde als „zusammenhängend“ oder „möglich“ definiert. Ein Ereignis wurde ebenfalls in Zusammenhang mit der Studienmedikation gebracht, wenn keine Daten über eine Beurteilung der Kausalität vorlagen. Die Klassifizierung „kein Zusammenhang“ ergibt sich aus der Beurteilung der Kausalität als „unwahrscheinlich/gering“ und „nicht zusammenhängend“.

Unerwünschte Ereignisse

In diesem Dossier dargestellt werden:

- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis
- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, das potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung steht
- Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis
- Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis, das potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung steht
- Unerwünschte Ereignisse auf Ebene der *Preferred Terms*, die bei mehr als 10 % der Patienten der Volanesorsen-Gruppe auftraten mit Ausnahme von unerwünschten Ereignissen an der Injektionsstelle, die als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse diskutiert werden

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wurde als unerwünschte Ereignisse definiert, wenn es nach Ansicht des Prüfarztes oder des Sponsors (a) den Tod eines Patienten zur Folge hatten, (b) unmittelbar lebensbedrohlich waren, (c) eine Einweisung ins Krankenhaus oder einen verlängerten Krankenhausaufenthalt erforderlich machten, (d) eine anhaltende oder schwerwiegende Behinderung oder Einschränkung oder (e) eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich zogen. Darüber hinaus wurde ein unerwünschtes Ereignis als ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis klassifiziert, wenn es (f) ein wichtiges medizinisches Ereignis war, das nicht tödlich oder lebensbedrohend war oder eine

Hospitalisierung zur Folge hatte, sofern es nach einer angemessenen medizinischen Einschätzung den Patienten gefährdete und eine medizinische oder chirurgische Maßnahme zur Folge hatte, um eines der oben aufgezählten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zu verhindern.

In diesem Dossier dargestellt werden:

- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, das als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis klassifiziert wurde
- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, das als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis klassifiziert wurde und das potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung steht
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf Ebene der *System Organ Class (SOC)* und *Preferred Terms*

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

In diesem Dossier dargestellt werden:

- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis während des Beobachtungszeitraums, das zum Therapieabbruch führte
- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis während des Beobachtungszeitraums, das zum Therapieabbruch führte und potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung steht
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten auf Ebene der *System Organ Class (SOC)* und *Preferred Terms*

Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten

In diesem Dossier dargestellt werden:

- Anteil der Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, das zum Tod führte

Sensitivitätsanalyse

Da abdominale Schmerzen und unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden bereits als patientenrelevante Endpunkte in der Kategorie Morbidität dargestellt wurden, wurde *post-hoc* eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt für den Anteil der Patienten mit mindestens (a) einem unerwünschten Ereignis, (b) einem schweren unerwünschten Ereignis, (c) einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, (d) einem unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte, oder (e) einem unerwünschten Ereignis, das zum Tod führte. Dazu wurden folgende unerwünschte Ereignisse auf Ebene der *Preferred Terms* von der Analyse ausgenommen: „abdominale Beschwerden“, „Bauch aufgetrieben“, „Abdominalschmerz“, „Schmerzen Oberbauch“, „Pankreatitis“ und „Pankreatitis akut“.

Unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse

Reduktion der Thrombozytenzahl

Ein bestätigter Wert basierte auf einem innerhalb von sieben Tagen nachfolgenden Laborwert. War dieser in derselben oder einer schlechteren Kategorie, wurde der initial gemessene Wert als bestätigt eingeordnet. War der Wert jedoch in einer besseren Kategorie als der initial gemessene Wert, wurde der initiale Wert als bestätigt angesehen und in die Kategorie dieses nachfolgend gemessenen Wertes eingeordnet. Gab es keine wiederholte Messung innerhalb von sieben Tagen, wurde der initiale Wert als bestätigt angesehen.

In diesem Dossier dargestellt werden:

- Auftreten einer Thrombozytenzahl von $< 50.000/\text{mm}^3$, d.h. ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (AESI)
- Zweimaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von $< 140.000/\text{mm}^3$ oder einmaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von $< 100.000/\text{mm}^3$

- Anteil der Patienten mit einem bestätigten Nadir der Thrombozytenzahl nach Ausgangslage (*baseline*) von 100.000/mm³ – 140.000/mm³, 75.000/mm³ – < 100.000/mm³, 50.000/mm³ – < 75.000/mm³, 25.000/mm³ – < 50.000/mm³ oder 0 – < 25.000/mm³

Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle

Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle wurden mittels des MedDRA-Kodierungssystems Version 19.1 unter Verwendung der *Preferred Terms* „Erythem an der Injektionsstelle“, „Schwellung an der Injektionsstelle“, „Injektionsstelle juckend“, „Schmerzen an der Injektionsstelle“ und „Druckschmerz an der Injektionsstelle“ zusammengefasst. Gezählt wurden Ereignisse, die am Tag der Injektion auftraten und für mindestens zwei Tage anhielten (d.h. erstmaliges Auftreten des Ereignisses am Tag der Injektion und kein Ende des Ereignisses am selben Tag oder am Tag danach). Ereignisse mit fehlendem Eintrag für ein Ende des Ereignisses wurden ebenfalls mitgezählt.

In diesem Dossier dargestellt werden:

- Anteil der Patienten mit mindestens einer lokalen Reaktion der Haut an der Injektionsstelle
- Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle auf Ebene der *Preferred Terms*
- Prozentualer Anteil der Injektionen, die zu lokalen Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle führten, berechnet mittels $(A/B) \times 100$. Dabei ist A die Zahl der Injektionen, die zu solchen Reaktionen am Tag der Injektion führten, während B die Gesamtzahl der Injektionen ist.
- Unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle auf Ebene der *Preferred Terms*

Grippeähnliche Reaktionen

Grippeähnliche Reaktionen wurden mittels des MedDRA-Kodierungssystems Version 19.1 zusammengefasst und dabei definiert als (a) grippeähnliche Erkrankungen oder (b) Wärmegefühl, Fieber oder Körpertemperatur erhöht mit mindestens zwei weiteren unerwünschten Ereignissen (Arthralgie, Schüttelfrost oder Myalgie), jeweils am Tag der Injektion oder am darauffolgenden Tag beginnend.

In diesem Dossier dargestellt werden:

- Anteil der Patienten mit mindestens einer grippeähnlichen Reaktion
- Grippeähnliche Reaktionen auf Ebene der *Preferred Terms*
- Prozentualer Anteil der Injektionen, die zu grippeähnlichen Reaktionen führten, berechnet mittels $(A/B) \times 100$. Dabei ist A die Zahl der Injektionen, die zu grippeähnlichen Reaktionen am Tag der Injektion oder am darauffolgenden Tag führten, während B die Gesamtzahl der Injektionen ist.

Blutungen

Unerwünschte Ereignisse von Blutungen wurden mittels des MedDRA-Kodierungssystems Version 19.1 zusammengefasst und dabei definiert auf Basis der *Standardised MedDRA Queries (SMQ)* „*Haemorrhages*“.

In diesem Dossier dargestellt werden:

- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis von Blutungen
- Unerwünschte Ereignisse von Blutungen auf Ebene der *Preferred Terms*
- Analyse dieser Ereignisse unter Ausschluss von abnormen Laborparametern in Zusammenhang mit der Thrombozytenzahl

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 4-43: 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
APPROACH	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das als niedrig eingestufte Verzerrungspotential des patientenrelevanten Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ begründet sich auf dem ebenfalls niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene. Zusätzlich war der Endpunkterheber verblindet. Die primäre Analyse des Endpunktes beruht auf der Population des *Safety Set* wie in Abschnitt 4.3.1.2.2 näher erläutert. Dabei entspricht diese Population auch der praktikablen ITT-Population. Der Endpunkt wurde zudem wie geplant ausgewertet und die Ergebnisse im Studienbericht dargestellt, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher nicht gegeben. Weitere Aspekte liegen nicht vor, das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes kann also insgesamt als niedrig bewertet werden.

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

Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch oder Tod führten

In den nachfolgenden Tabellen wird eine Übersicht über die in der Studie APPROACH aufgetretenen unerwünschten Ereignisse, schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse sowie die unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch oder Tod führten, gegeben (Tabelle 4-44). Ergänzend werden die Ereignisse dargestellt, die potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung stehen. Zusätzlich wurde für diese Nutzenbewertung eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um die oben genannten Ereignisse ohne die als patientenrelevante Morbiditätsendpunkte aufgeführten abdominalen Schmerzen und unabhängig bestätigten akuten Pankreatitiden darzustellen (Tabelle 4-45). Es folgt außerdem eine Darstellung auf

Ebene der *System Organ Class* (SOC) bzw. *Preferred Terms* für die unerwünschten Ereignisse (Tabelle 4-46), die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (Tabelle 4-47) und die unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (Tabelle 4-48).

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Übersicht Gesamtraten

APPROACH				
	Patienten n (%)	Behandlungseffekt OR [95 % KI] ^a p-Wert	Behandlungseffekt RR [95 % KI] ^a p-Wert	Behandlungseffekt ARD [95 % KI] ^a p-Wert
Unerwünschte Ereignisse				
Placebo (N = 33)	31 (93,9)	2,06 [0,18; 23,94] p = 0,5621	1,03 [0,93; 1,15] p = 0,5556	0,03 [-0,07; 0,13] p = 0,5535
Volanesorsen (N = 33)	32 (97,0)			
Unerwünschte Ereignisse, die potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung stehen ^b				
Placebo (N = 33)	12 (36,4)	27,13 [5,50; 133,83] p < 0,0001	2,58 [1,63; 4,09] p < 0,0001	0,58 [0,39; 0,76] p < 0,0001
Volanesorsen (N = 33)	31 (93,9)			
Schwere unerwünschte Ereignisse				
Placebo (N = 33)	3 (9,1)	1,75 [0,40; 7,60] p = 0,4541	1,67 [0,43; 6,41] p = 0,4575	0,06 [-0,10; 0,22] p = 0,4487
Volanesorsen (N = 33)	5 (15,2)			
Schwere unerwünschte Ereignisse, die potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung stehen ^b				
Placebo (N = 33)	0 (0,0)	10,22 [0,53; 197,89] p = 0,1242	9,00 [0,50; 160,69] p = 0,1351	0,12 [0,00; 0,24] p = 0,0494
Volanesorsen (N = 33)	4 (12,1)			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
Placebo (N = 33)	5 (15,2)	1,49 [0,43; 5,17] p = 0,5265	1,40 [0,49; 3,97] p = 0,5265	0,06 [-0,12; 0,25] p = 0,5220
Volanesorsen (N = 33)	7 (21,2)			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung stehen ^b				
Placebo (N = 33)	0 (0,0)	5,32 [0,25; 115,13] p = 0,2869	5,00 [0,25; 100,26] p = 0,2928	0,06 [-0,04; 0,16] p = 0,2189
Volanesorsen (N = 33)	2 (6,1)			
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten				
Placebo (N = 33)	0 (0,0)	25,98 [1,44; 468,00] p = 0,0272	19,00 [1,15; 313,45] p = 0,0395	0,27 [0,12; 0,43] p = 0,0006
Volanesorsen (N = 33)	9 (27,3)			
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten und potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung stehen ^b				
Placebo (N = 33)	0 (0,0)	25,98 [1,44; 468,00] p = 0,0272	19,00 [1,15; 313,45] p = 0,0395	0,27 [0,12; 0,43] p = 0,0006
Volanesorsen (N = 33)	9 (27,3)			
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten				
Placebo (N = 33)	0 (0,0)	-	-	-
Volanesorsen (N = 33)	0 (0,0)	-	-	-

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Safety Set*); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; ARD: Absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall

a: *Post-hoc*-Analyse. Bei Vierfeldertafeln mit Ereignissen > 0 , aber ≤ 5 wurde das Peto-OR berechnet, bei Vierfeldertafeln mit Nullzellen wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.

b: Als Ereignisse, die mit der Studienmedikation potentiell in Verbindung stehen, wurden Ereignisse definiert, deren Kausalität als „zusammenhängend“ oder „möglich“ eingestuft wurde, oder für die Daten über eine Beurteilung der Kausalität nicht vorlagen (siehe Tabelle 4-42).

Bei der Gesamtrate (Tabelle 4-44) der unerwünschten Ereignisse, schweren unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet ($p > 0,05$). Darüber hinaus waren die meisten unerwünschten Ereignisse leicht oder moderat. Dieser Aspekt ist auch von Bedeutung, wenn man den statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die unerwünschten Ereignisse beurteilt, die potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung stehen. Von den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wurden nur zwei Ereignisse einer Thrombozytopenie als mit Volanesorsen zusammenhängend klassifiziert.

Es gab insgesamt neun Patienten (27,3 %) in der Volanesorsen-Gruppe, bei denen unerwünschte Ereignisse zum Therapieabbruch führten (siehe auch Tabelle 4-48). Davon hatten zwei Patienten eine als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis klassifizierte Thrombozytopenie, drei weitere Patienten beendeten die Behandlung aufgrund eines nicht-schwerwiegenden Abfalls der Thrombozytenzahl. Andere unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, waren schwere Ermüdung (ein Patient), lokale Reaktionen an der Injektionsstelle assoziiert mit Ermüdung (ein Patient), leichter Schüttelfrost und Hyperhidrosis (ein Patient) sowie ein länger anhaltendes, moderates Erythem (ein Patient).

Entscheidend bei der Beurteilung der unerwünschten Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten, ist die Einführung eines intensiveren Monitorings der Thrombozytenzahl im Studienprotokoll (siehe Seite 135). Seit dieser Maßnahme kam es in dieser Studie weder zu einem Abfall von $< 50.000/\text{mm}^3$ und zu noch zu einem mit Thrombozyten assoziierten Therapieabbruch in der Studie APPROACH. Zudem zeigte sich, dass ein solcher Abfall in der Thrombozytenzahl reversibel ist und sich gut kontrollieren lässt mittels einer Unterbrechung der Behandlung wie in der SmPC empfohlen und im von der EMA und der Europäischen Kommission genehmigten Risk-Management-Plan dargestellt [1-3, 5, 46, 47].

Es wurden keine Todesfälle in der Studie APPROACH oder dem weiteren Studienprogramm mit Volanesorsen berichtet. Ebenso kam es zu keinen schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (*Major Adverse Cardiovascular Events, MACE*).

Da abdominale Schmerzen und unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden bereits als patientenrelevante Endpunkte in der Kategorie Morbidität dargestellt wurden, wurden diese Ereignisse für die nachfolgende Sensitivitätsanalyse herausgerechnet (Tabelle 4-45). Spezifisch wurden folgende unerwünschte Ereignisse auf Ebene der *Preferred Terms* von der Analyse ausgenommen: „abdominale Beschwerden“, „Bauch aufgetrieben“,

„Abdominalschmerz“, „Schmerzen Oberbauch“, „Pankreatitis“ und „Pankreatitis akut“. Diese *post-hoc* berechnete statistische Analyse bestätigen die bereits oben dargestellten Effektmaße.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Übersicht Gesamtraten, Sensitivitätsanalyse

APPROACH				
	Patienten n (%)	Behandlungseffekt OR [95 % KI] ^a p-Wert	Behandlungseffekt RR [95 % KI] ^a p-Wert	Behandlungseffekt ARD [95 % KI] ^a p-Wert
Unerwünschte Ereignisse				
Placebo (N = 33)	30 (90,9)	3,20 [0,32; 32,48]	1,07 [0,94; 1,21]	0,06 [-0,05; 0,17]
Volanesorsen (N = 33)	32 (97,0)	p = 0,3252	p = 0,3061	p = 0,2983
Schwere unerwünschte Ereignisse				
Placebo (N = 33)	1 (3,0)	4,24 [0,80; 22,42]	5,00 [0,62; 40,51]	0,12 [-0,01; 0,26]
Volanesorsen (N = 33)	5 (15,2)	p = 0,0892	p = 0,1316	p = 0,0798
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
Placebo (N = 33)	2 (6,1)	3,07 [0,71; 13,30]	3,00 [0,65; 13,80]	0,12 [-0,03; 0,28]
Volanesorsen (N = 33)	6 (18,2)	p = 0,1344	p = 0,1582	p = 0,1247
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten				
Placebo (N = 33)	0 (0,0)	25,98 [1,44; 468,00]	19,00 [1,15; 313,45]	0,27 [0,12; 0,43]
Volanesorsen (N = 33)	9 (27,3)	p = 0,0272	p = 0,0395	p = 0,0006
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten				
Placebo (N = 33)	0 (0,0)	-	-	-
Volanesorsen (N = 33)	0 (0,0)	-	-	-
N: Patientenzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Safety Set</i>); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; ARD: Absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall a: <i>Post-hoc</i> -Analyse. Bei Vierfeldertafeln mit Ereignissen > 0, aber ≤ 5 wurde das Peto-OR berechnet, bei Vierfeldertafeln mit Nullzellen wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zelloberhäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.				

Nachfolgend wird für verschiedene unerwünschte Ereignisse die Anzahl der Patienten auf Ebene der *System Organ Class* (SOC) bzw. *Preferred Terms* dargestellt.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse (*Preferred Terms*), die bei mehr als 10 % der Patienten der Volanesorsen-Gruppe auftraten (ausgeschlossen sind unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle, siehe Tabelle 4-51)

APPROACH			
	Placebo (N = 33) n (%) ^a	Volanesorsen (N = 33) n (%) ^a	Alle Patienten (N = 66) n (%) ^a
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Abdominalschmerz	7 (21,2)	9 (27,3)	16 (24,2)
Übelkeit	2 (6,1)	6 (18,2)	8 (12,1)
Erbrechen	3 (9,1)	5 (15,2)	8 (12,1)
Diarrhoe	2 (6,1)	5 (15,2)	7 (10,6)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Ermüdung	3 (9,1)	7 (21,2)	10 (15,2)
Asthenie	3 (9,1)	5 (15,2)	8 (12,1)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
Myalgie	1 (3,0)	5 (15,2)	6 (9,1)
Schmerz in einer Extremität	1 (3,0)	4 (12,1)	5 (7,6)
Arthralgie	0 (0,0)	4 (12,1)	4 (6,1)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Erythem	3 (9,1)	6 (18,2)	9 (13,6)
Petechien	0 (0,0)	4 (12,1)	4 (6,1)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems			
Kopfschmerz	5 (15,2)	7 (21,2)	12 (18,2)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Nasopharyngitis	7 (21,2)	5 (15,2)	12 (18,2)
SOC: Untersuchungen			
Thrombozytenzahl vermindert	1 (3,0)	10 (30,3) ^b	11 (16,7) ^b
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Epistaxis	0 (0,0)	5 (15,2)	5 (7,6)
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Thrombozytopenie	0 (0,0)	4 (12,1)	4 (6,1)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Diabetes mellitus	0 (0,0)	4 (12,1)	4 (6,1)
N: Patientenzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Safety Set</i>); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: <i>System Organ Class</i> a: Patienten mit mehr als einem unerwünschten Ereignis wurden nur einmal auf Ebene der <i>Preferred Terms</i> gezählt. b: Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 28.04.2017 (wie im finalen Studienbericht vom 15.11.2018 aufgeführt) wurde ein weiterer Patient während der Nachbeobachtungsphase in die Statistik mit aufgenommen, d.h. es gibt insgesamt elf Patienten (33,3 %) in			

der Volanesorsen-Gruppe bzw. zwölf Patienten (18,2 %) insgesamt mit einem unerwünschten Ereignis einer verminderten Thrombozytenzahl.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und *Preferred Terms*)

APPROACH			
	Placebo (N = 33) n (%) ^a	Volanesorsen (N = 33) n (%) ^a	Alle Patienten (N = 66) n (%) ^a
Patienten mit einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis	5 (15,2)	7 (21,2)	12 (18,2)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (12,1)	1 (3,0)	5 (7,6)
Abdominalschmerz	1 (3,0)	1 (3,0)	2 (3,0)
Kolitis ischämisch	1 (3,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
Pankreatitis akut	2 (6,1)	0 (0,0)	2 (3,0)
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0,0)	2 (6,1)	2 (3,0)
Thrombozytopenie	0 (0,0)	2 (6,1)	2 (3,0)
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen			
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)
Cholangitis	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)
Zyste	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)
Dehydratation	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)
SOC: Untersuchungen			
Untersuchungen	1 (3,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
Leberfunktionstest anomal	1 (3,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)
Knöchelfraktur	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)
N: Patientenzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Safety Set</i>); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: <i>System Organ Class</i>			
a: Auf jeder Ebene (Patienten mit einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, SOC, <i>Preferred Term</i>) wurden Patienten, die mehr als ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichteten, nur einmal gezählt.			

Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (SOC und *Preferred Terms*)

APPROACH			
	Placebo (N = 33) n (%) ^a	Volanesorsen (N = 33) n (%) ^a	Alle Patienten (N = 66) n (%) ^a
Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte	0 (0,0)	9 (27,3)	9 (13,6)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0,0)	3 (9,1)	3 (4,5)
Ermüdung	0 (0,0)	2 (6,1)	2 (3,0)
Erythem an der Injektionsstelle	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)
Hypästhesie an der Injektionsstelle	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)
Ödem an der Injektionsstelle	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)
Reaktion an der Injektionsstelle	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)
Schmerzen an der Injektionsstelle	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)
Schüttelfrost	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)
Verfärbung an der Injektionsstelle	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)
SOC: Untersuchungen			
Untersuchungen	0 (0,0)	3 (9,1)	3 (4,5)
Thrombozytenzahl vermindert	0 (0,0)	3 (9,1)	3 (4,5)
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0,0)	2 (6,1)	2 (3,0)
Thrombozytopenie	0 (0,0)	2 (6,1)	2 (3,0)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0 (0,0)	2 (6,1)	2 (3,0)
Erythem	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)
Hyperhidrosis	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)
<small>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Safety Set</i>); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: <i>System Organ Class</i> a: Auf jeder Ebene (Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte, SOC, <i>Preferred Term</i>) wurden Patienten, die mehr als ein unerwünschtes Ereignis berichteten, nur einmal gezählt.</small>			

Betrachtet man die unerwünschten Ereignisse, die bei mehr als 10 % aller Patienten der Volanesorsen-Gruppe auftraten (Tabelle 4-46), gehören die unerwünschten Ereignisse mit den am meisten betroffenen Patienten in beiden Therapiearmen zu den SOCs „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ sowie „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“. Ausgeschlossen sind

dabei unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle, die als unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse separat diskutiert werden (siehe Seite 136). Dabei ist der *Preferred Term* „Abdominalschmerz“ auch Teil des Krankheitsbildes von FCS und wird als patientenrelevanter Endpunkt in der Kategorie Morbidität dargestellt. Daher wurde auf Ebene der verschiedenen Gesamtraten eine entsprechende Sensitivitätsanalyse durchgeführt (siehe Seite 129). Die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ ist auch die am häufigsten vertretene SOC bei der Betrachtung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei insgesamt vier Patienten der Placebo-Gruppe, aber nur einem Patienten der Volanesorsen-Gruppe. Auch hier wurde eine entsprechende Sensitivitätsanalyse der Gesamtrate durchgeführt. Eine detaillierte Darstellung der unerwünschten Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten, wurde bereits auf Seite 129 gegeben.

Unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse

Zusätzlich zu den oben aufgeführten unerwünschten Ereignissen wurden folgende, *a priori* definierte unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse dargestellt, die bei einer Behandlung mit subkutan verabreichten ASO wie Volanesorsen von Bedeutung sein könnten: Reduktion der Thrombozytenzahl, lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle, grippeähnliche Reaktionen und Blutungen.

Reduktion der Thrombozytenzahl

Drei Patienten (9,4 %) in der Volanesorsen-Gruppe hatten ein AESI, d.h. eine Thrombozytenzahl von $< 50.000/\text{mm}^3$ (Tabelle 4-49). Davon zeigten zwei Patienten Thrombozytenwerte von $< 25.000/\text{mm}^3$, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis einer Thrombozytopenie zum Therapieabbruch führten (Tabelle 4-48), wobei nur einer dieser Patienten ein gleichzeitig auftretendes unerwünschtes Ereignis einer Blutung hatte (siehe Seite 141).

Als weitere Analyse eines Ereignisses von Interesse wurde im Studienprotokoll das zweimalige Auftreten einer Thrombozytenzahl von $< 140.000/\text{mm}^3$ oder das einmalige Auftreten einer Thrombozytenzahl von $< 100.000/\text{mm}^3$ definiert (Tabelle 4-49). Insgesamt hatten 22 Patienten (68,8 %) der Volanesorsen-Gruppe bzw. acht Patienten (24,2 %) der Placebo-Gruppe ein zweimaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von $< 140.000/\text{mm}^3$ oder ein einmaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von $< 100.000/\text{mm}^3$.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Reduktion der Thrombozytenzahl (*baseline*)

APPROACH			
	Placebo (N = 33) n (%)	Volanesorsen (N = 33) n (%)	Alle Patienten (N = 66) n (%)
Patienten mit einem Basis-Thrombozytenwert ^a	33	32	65
Bestätigter Nadir der Thrombozytenzahl von < 140.000/mm ³ nach der Ausgangslage (<i>baseline</i>) ^b	8 (24,2)	24 (75,0)	32 (49,2)

Bestätigter Nadir der Thrombozytenzahl von < 100.000/mm ³ nach der Ausgangslage (<i>baseline</i>) ^b	0 (0,0)	15 (46,9)	15 (23,1)
Bestätigter Nadir der Thrombozytenzahl nach der Ausgangslage (<i>baseline</i>) ^b			
100.000/mm ³ – 140.000/mm ³	8 (24,2)	9 (28,1)	17 (26,2)
75.000/mm ³ – < 100.000/mm ³	0 (0,0)	6 (18,8)	6 (9,2)
50.000/mm ³ – < 75.000/mm ³	0 (0,0)	6 (18,8)	6 (9,2)
25.000/mm ³ – < 50.000/mm ³	0 (0,0)	1 (3,1)	1 (1,5)
0 – < 25.000/mm ³	0 (0,0)	2 (6,3)	2 (3,1)
Zweimaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von < 140.000/mm ³ oder einmaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von < 100.000/mm ³	8 (24,2)	22 (68,8)	30 (46,2)
OR [95 % KI], p-Wert ^c	6,88 [2,31; 20,49], p = 0,0005		
RR [95 % KI], p-Wert ^c	2,84 [1,49; 5,42], p = 0,0016		
ARD [95 % KI], p-Wert ^c	0,45 [0,23; 0,66], p < 0,0001		
Thrombozytenzahl von < 50.000/mm ³	0 (0,0)	3 (9,4)	3 (4,6)
OR [95 % KI], p-Wert ^c	7,95 [0,39; 160,34], p = 0,1762		
RR [95 % KI], p-Wert ^c	7,22 [0,39; 134,27], p = 0,1852		
ARD [95 % KI], p-Wert ^c	0,09 [-0,02; 0,21], p = 0,1026		
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Safety Set</i>); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf alle Patienten mit einem Basis-Thrombozytenwert; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; ARD: Absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall</p> <p>a: Der Basiswert konnte für 1 Patienten der Volanesorsen-Gruppe aufgrund einer Hämolyse nicht bestimmt werden. Prozentzahlen und Effektschätzer beziehen sich auf die Patienten mit einem Basis-Thrombozytenwert. Bis auf zwei Patienten der Placebo-Gruppe und einen Patienten der Volanesorsen-Gruppe lag der Basiswert bei $\geq 140.000/\text{mm}^3$.</p> <p>b: Ein bestätigter Wert basierte auf einem innerhalb von sieben Tagen nachfolgenden Laborwert. War dieser in derselben oder einer schlechteren Kategorie, wurde der initial gemessene Wert als bestätigt eingeordnet. War der Wert jedoch in einer besseren Kategorie als der initial gemessene Wert, wurde der initiale Wert als bestätigt angesehen und in die Kategorie dieses nachfolgend gemessenen Wertes eingeordnet. Gab es keine wiederholte Messung innerhalb von sieben Tagen, wurde der initiale Wert als bestätigt angesehen.</p> <p>c: <i>Post-hoc</i>-Analyse. Bei Vierfeldertafeln mit Nullzellen wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohfüchtigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.</p>			

Nach Auftreten der oben genannten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse einer Thrombozytopenie wurde ein intensiveres Monitoring der Thrombozytenzahl im Studienprotokoll implementiert, das eine zweiwöchentliche Messung der Thrombozytenzahl, einen Schwellenwert von < 100.000/mm³ für eine Reduktion der Dosisfrequenz sowie eine Anhebung des Schwellenwerts für eine Dosisunterbrechung von 50.000/mm³ auf 75.000/mm³ beinhaltet. Seit Durchführung dieses intensiveren Programms zur Überwachung der Thrombozytenzahl kam es in dieser Studie zu keinem weiteren Abfall von < 50.000/mm³ und zu keinen weiteren mit Thrombozyten assoziierten Therapieabbrüchen.

Dem von der EMA und der Europäischen Kommission genehmigten Risk-Management-Plan für Volanesorsen [47] ist zu entnehmen, dass trotz umfassender Untersuchungen kein endgültiger kausaler Mechanismus für die Abnahme der Thrombozytenzahl unter der Behandlung mit Volanesorsen identifiziert werden konnte. So ergaben sich keine Hinweise auf eine reduzierte Produktion von Thrombozyten (Megakaryozyten), auf einen beschleunigten Abbau von Thrombozyten (anti-PF4-Antikörper, thrombotische

Mikroangiopathie, disseminierte intravasale Koagulopathie, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura) oder auf eine eingeschränkte Funktionalität der Thrombozyten (Thrombozytenaggregation im Tierversuch, unerwünschte Ereignisse einer Blutung wie weiter unten dargestellt). Unklar ist, ob Volanesorsen eventuell das Pooling oder den Abbau von Thrombozyten in der Milz erhöhen könnte, was aber wahrscheinlich nicht die in der Studie APPROACH gesehenen Ergebnisse erklären könnte.

In einer retrospektiven Untersuchung von 84 erwachsenen Patienten in Quebec wurde darüber hinaus festgestellt, dass FCS-Patienten erhebliche asymptotische Schwankungen in ihrer Thrombozytenzahl aufweisen [48] und daher allein auf Basis ihrer Erkrankung einem höheren Risiko einer Thrombozytopenie ausgesetzt sein könnten [47].

Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle

Die Mehrzahl der lokalen Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle (Tabelle 4-50) waren leicht, keine wurde als schwer oder schwerwiegend eingestuft. All diese unerwünschten Ereignisse sind abgeklungen mit der Ausnahme von leichten Erythema an der Injektionsstelle bei zwei Patienten, leichten Schmerzen an der Injektionsstelle bei zwei Patienten und einer leichten juckenden Injektionsstelle bei einem Patienten. Bei einem Patienten kam es zu einem Abbruch der Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses an der Injektionsstelle (Tabelle 4-48).

Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle (*Preferred Terms*)

APPROACH			
	Placebo (N = 33) n (%)	Volanesorsen (N = 33) n (%)	Alle Patienten (N = 66) n (%)
Patienten mit mindestens einer lokalen Reaktion der Haut an der Injektionsstelle ^{a, b}	0 (0,0)	20 (60,6)	20 (30,3)
OR [95 % KI], p-Wert ^c	101,74 [5,74; 1804,62], p = 0,0016		
RR [95 % KI], p-Wert ^c	41,00 [2,58; 650,54], p = 0,0085		
ARD [95 % KI], p-Wert ^c	0,61 [0,44; 0,78], p < 0,0001		
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ^{a, b}			
Erythem an der Injektionsstelle	0 (0,0)	17 (51,5)	17 (25,8)
Schmerzen an der Injektionsstelle	0 (0,0)	8 (24,2)	8 (12,1)
Injektionsstelle juckend	0 (0,0)	5 (15,2)	5 (7,6)
Schwellung an der Injektionsstelle	0 (0,0)	3 (9,1)	3 (4,5)
Druckschmerz an der Injektionsstelle	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Prozentualer Anteil der Injektionen, die zu lokalen Reaktion der Haut an der Injektionsstelle führten ^{b, d}			
Durchschnitt (SD)	0,0 (0,0)	11,8 (19,7)	5,9 (15,0)
Minimum; Maximum	0,0; 0,0	0,0; 77,8	0,0; 77,8

Erythem an der Injektionsstelle:			
Durchschnitt (SD)	0,0 (0,0)	10,3 (16,6)	5,2 (12,8)
Minimum; Maximum	0,0; 0,0	0,0; 63,0	0,0; 63,0
Schmerzen an der Injektionsstelle:			
Durchschnitt (SD)	0,0 (0,0)	3,5 (10,5)	1,8 (7,5)
Minimum; Maximum	0,0; 0,0	0,0; 51,9	0,0; 51,9
Injektionsstelle juckend:			
Durchschnitt (SD)	0,0 (0,0)	3,4 (12,8)	1,7 (9,1)
Minimum; Maximum	0,0; 0,0	0,0; 59,3	0,0; 59,3
Schwellung an der Injektionsstelle:			
Durchschnitt (SD)	0,0 (0,0)	0,6 (2,4)	0,3 (1,7)
Minimum; Maximum	0,0; 0,0	0,0; 13,2	0,0; 13,2
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Safety Set</i>); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: <i>System Organ Class</i></p> <p>a: Auf jeder Ebene (Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, <i>Preferred Term</i>) wurden Patienten, die mehr als ein unerwünschtes Ereignis berichteten, nur einmal gezählt.</p> <p>b: Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle sind definiert als Erythem, Schwellung, Pruritus, Schmerz oder Druckschmerz, die am Tag der Injektion auftraten und für mindestens zwei Tage anhielten oder die sich nicht am Tag der Injektion oder am Tag darauf auflösten. Es wurden auch solche Reaktionen eingeschlossen, die am Tag der Injektion auftraten und sich nicht auflösten.</p> <p>c: <i>Post-hoc</i>-Analyse. Bei Vierfeldertafeln mit Nullzellen wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.</p> <p>d: Der prozentuale Anteil der Injektionen, die zu lokalen Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle führten, wurde für jeden Patienten wie folgt berechnet: $(A/B) \times 100$. Dabei ist A die Zahl der Injektionen, die zu solchen Reaktionen am Tag der Injektion führten, während B die Gesamtzahl der Injektionen ist.</p>			

Betrachtet man unabhängig von der oben aufgezeigten Definition alle unerwünschten Ereignisse an der Injektionsstelle (Tabelle 4-51), so sind die folgenden Ereignisse die am häufigsten auftretenden in der Volanesorsen-Gruppe: 25 Patienten (75,8 %) zeigten Erythema, 15 Patienten (45,5 %) Schmerz sowie acht Patienten (24,2 %) eine juckende Injektionsstelle. Diese Ereignisse traten im Vergleich dazu in einem (3,0 %), drei (9,1 %) bzw. keinem (0 %) Patienten der Placebo-Gruppe auf. Lokale Unverträglichkeiten sind übliche Ereignisse bei subkutanen Anwendungen und in Zusammenhang mit ASO. Keines dieser unerwünschten Ereignisse an der Injektionsstelle wurden als schwerwiegend klassifiziert, ein Patient brach die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses an der Injektionsstelle ab (Tabelle 4-48).

Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle, die bei mehr als 10 % der Patienten der Volanesorsen-Gruppe auftraten (*Preferred Terms*)

APPROACH			
	Placebo (N = 33) n (%)	Volanesorsen (N = 33) n (%)	Alle Patienten (N = 66) n (%)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ^a			
Erythem an der Injektionsstelle	1 (3,0)	25 (75,8)	26 (39,4)
Schmerzen an der Injektionsstelle	3 (9,1)	15 (45,5)	18 (27,3)
Injektionsstelle juckend	0 (0,0)	8 (24,2)	8 (12,1)
Schwellung an der Injektionsstelle	2 (6,1)	7 (21,2)	9 (13,6)
Verfärbung an der Injektionsstelle	0 (0,0)	7 (21,2)	7 (10,6)
Verhärtung an der Injektionsstelle	0 (0,0)	7 (21,2)	7 (10,6)
Blauer Fleck an der Injektionsstelle	0 (0,0)	5 (15,2)	5 (7,6)
Ödem an der Injektionsstelle	0 (0,0)	5 (15,2)	5 (7,6)
Reaktion an der Injektionsstelle	0 (0,0)	4 (12,1)	4 (6,1)
N: Patientenzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Safety Set</i>); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: <i>System Organ Class</i>			
a: Auf Ebene der <i>Preferred Terms</i> wurden Patienten, die mehr als ein unerwünschtes Ereignis berichteten, nur einmal gezählt.			

Grippeähnliche Reaktionen

Grippeähnliche Reaktionen wie Fieber, Schüttelfrost oder Muskelschmerzen sind oft beobachtete Nebenwirkungen nach einer systemischen Verabreichung von Phosphorothioat-Oligonukleotiden wie Volanesorsen. Dennoch wurden solche Reaktionen nur nach 0,1 % aller Injektionen mit Volanesorsen verzeichnet (Tabelle 4-52). Insgesamt hatten zwei Patienten in der Volanesorsen-Gruppe jeweils ein Ereignis einer grippeähnlichen Erkrankung. Beide Ereignisse waren leicht, eines davon wurde als möglicherweise mit der Behandlung in Zusammenhang stehend erachtet. Es wurden keinerlei Maßnahmen in Hinblick auf die Studienmedikation getroffen und beide Ereignisse sind abgeklungen. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht signifikant.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Grippeähnliche Reaktionen

APPROACH			
	Placebo (N = 33) n (%)	Volanesorsen (N = 33) n (%)	Alle Patienten (N = 66) n (%)
Patienten mit einer grippeähnlichen Reaktion ^{a, b}	0 (0,0)	2 (6,1)	2 (3,0)

OR [95 % KI], p-Wert ^c	5,32 [0,25; 115,13], p = 0,2869		
RR [95 % KI], p-Wert ^c	5,00 [0,25; 100,26], p = 0,2928		
ARD [95 % KI], p-Wert ^c	0,06 [-0,04; 0,16], p = 0,2189		
Preferred Terms ^{a, b}			
Grippeähnliche Erkrankung	0 (0,0)	2 (6,1)	2 (3,0)
Wärmegefühl	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fieber	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Körpertemperatur erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Arthralgie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schüttelfrost	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Myalgie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Prozentualer Anteil der Injektionen, die zu grippeähnlichen Reaktionen führten ^{b, d}			
Durchschnitt (SD)	0,0 (0,0)	0,1 (0,5)	0,1 (0,3)
Minimum; Maximum	0,0; 0,0	0,0; 2,0	0,0; 2,0
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Safety Set</i>); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N</p> <p>a: Auf jeder Ebene (Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, <i>Preferred Term</i>) wurden Patienten, die mehr als ein unerwünschtes Ereignis berichteten, nur einmal gezählt.</p> <p>c: Grippeähnliche Reaktionen wurden definiert als (a) grippeähnliche Erkrankungen oder (b) Wärmegefühl, Fieber oder Körpertemperatur erhöht mit mindestens zwei weiteren unerwünschten Ereignissen (Arthralgie, Schüttelfrost oder Myalgie), jeweils am Tag der Injektion oder am darauffolgenden Tag beginnend.</p> <p>c: <i>Post-hoc</i>-Analyse. Bei Vierfeldertafeln mit Nullzellen wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.</p> <p>d: Der prozentuale Anteil der Injektionen, die zu grippeähnlichen Reaktionen führten, wurde für jeden Patienten wie folgt berechnet: $(A/B) \times 100$. Dabei ist A die Zahl der Injektionen, die zu grippeähnlichen Reaktionen am Tag der Injektion oder am darauffolgenden Tag führten, während B die Gesamtzahl der Injektionen ist.</p>			

Blutungen

Es wurden insgesamt 45 unerwünschte Ereignisse für Blutungen bei 16 Patienten (48,5 %) der Volanesorsen-Gruppe sowie fünf unerwünschte Ereignisse für Blutungen bei vier Patienten (12,1 %) der Placebo-Gruppe verzeichnet (Tabelle 4-53). Von diesen insgesamt 50 Ereignissen wurden insgesamt 20 Ereignisse (40,0 %) für die Injektionsstelle berichtet, was mit dem bekannten Effekt von ASO auf den Tenasekomplex zusammenhängen könnte.

Es wurden keine starken oder schweren Blutungen beobachtet, alle unerwünschten Ereignisse, die im Zusammenhang mit Blutungen verzeichnet wurden, waren von leichter Ausprägung.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Blutungen

APPROACH			
	Placebo (N = 33) n (%)	Volanesorsen (N = 33) n (%)	Alle Patienten (N = 66) n (%)
Patienten mit einer Blutung ^a	4 (12,1)	16 (48,5)	20 (30,3)

OR [95 % KI], p-Wert ^b	5,45 [1,92; 15,45], p = 0,0014		
RR [95 % KI], p-Wert ^b	4,00 [1,50; 10,70], p = 0,0057		
ARD [95 % KI], p-Wert ^b	0,36 [0,16; 0,57], p = 0,0005		
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0,0)	8 (24,2)	8 (12,1)
Blauer Fleck an der Injektionsstelle	0 (0,0)	5 (15,2)	5 (7,6)
Blutung an der Injektionsstelle	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)
Injektionsstelle Hämatom	0 (0,0)	2 (6,1)	2 (3,0)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (3,0)	5 (15,2)	6 (9,1)
Epistaxis	0 (0,0)	5 (15,2)	5 (7,6)
Hämoptye	1 (3,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0 (0,0)	4 (12,1)	4 (6,1)
Petechien	0 (0,0)	4 (12,1)	4 (6,1)
SOC: Untersuchungen			
Untersuchungen	2 (6,1)	1 (3,0)	3 (4,5)
Hämoglobin erniedrigt	2 (6,1)	1 (3,0)	3 (4,5)
Hämatokrit erniedrigt	1 (3,0)	1 (3,0)	2 (3,0)
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0,0)	2 (6,1)	2 (3,0)
Immunthrombozytopenische Purpura	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)
Spontanhämatom	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0,0)	2 (6,1)	2 (3,0)
Blutung Mund	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)
Rektalblutung	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)
Zahnfleischbluten	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0 (0,0)	2 (6,1)	2 (3,0)
Vaginale Blutung	0 (0,0)	2 (6,1)	2 (3,0)
SOC: Gefäßerkrankungen			
Gefäßerkrankungen	0 (0,0)	2 (6,1)	2 (3,0)
Blutung	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)
Hämatom	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)

SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (3,0)	1 (3,0)	2 (3,0)
Kontusion	1 (3,0)	1 (3,0)	2 (3,0)
SOC: Augenerkrankungen			
Augenerkrankungen	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)
Bindehautblutung	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Safety Set</i>); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N</p> <p>a: Blutungen wurden definiert auf Basis der <i>Standardised Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) <i>Queries</i> (SMQ) "Haemorrhages", MedDRA 19.1. Auf jeder Ebene (Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, SOC, <i>Preferred Term</i>) wurden Patienten, die mehr als ein unerwünschtes Ereignis berichteten, nur einmal gezählt.</p> <p>b: <i>Post-hoc</i>-Analyse. Bei Vierfeldertafeln mit Ereignissen > 0, aber ≤ 5 wurde das Peto-OR berechnet.</p>			

Eine weitergehende Analyse dieser Ereignisse unter Ausschluss von abnormen Laborparametern weist zudem darauf hin, dass es keinen Zusammenhang zwischen dem Risiko einer Blutung und der Thrombozytenzahl gibt. Genauer gesagt wurden insgesamt 42 Ereignisse untersucht. Dabei hatten acht von 15 Patienten (53,3 %) insgesamt 20 von 42 Ereignisse (47,6 %) bei einem gleichzeitig normalen Thrombozytenwert von $\geq 140.000/\text{mm}^3$. Weitere 13 Ereignisse (31,0 %) traten Patienten auf, die einen Thrombozytenwert von $\geq 100.000/\text{mm}^3$ und $< 140.000/\text{mm}^3$ zeigten, und sieben Ereignisse (16,7 %) bei Patienten mit einem Wert von $\geq 50.000/\text{mm}^3$ und $< 100.000/\text{mm}^3$. Lediglich zwei Ereignisse (4,8 %) wurden bei Patienten mit einem noch niedrigeren Thrombozytenwert festgestellt. Darüber hinaus war das Risiko einer solchen Blutung für Patienten in der Volanesorsen-Gruppe unabhängig davon, ob ein Thrombozytenfunktionshemmer (5 von 10 [50,0 %]) oder ein Antikoagulans (10 von 23 [43,5 %]) verabreicht wurde.

Der fehlende Zusammenhang zwischen Blutungen auf der einen Seite und der Anzahl der Thrombozyten bzw. der Gabe eines Thrombozytenfunktionshemmers oder Antikoagulans auf der anderen Seite weist darauf hin, dass Volanesorsen keinen Effekt auf die Funktion der Thrombozyten hat.

Zusammenfassung

Insgesamt ist Volanesorsen ein sicheres Arzneimittel, die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse waren lokale Reaktionen an der Injektionsstelle von überwiegend leichter Ausprägung. Von den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wurden nur zwei Ereignisse einer Thrombozytopenie als mit der Studienmedikation zusammenhängend beschrieben. Es gab insgesamt neun Patienten in der Volanesorsen-Gruppe, bei denen unerwünschte Ereignisse zum Therapieabbruch führten. Bei fünf dieser Patienten war der Grund für den Therapieabbruch eine reduzierte Thrombozytenzahl oder eine Thrombozytopenie. Vor diesem Hintergrund wurde ein intensiveres Monitoring der Thrombozytenzahl im Studienprotokoll implementiert, und seit dieser Maßnahme kam es in der Studie APPROACH weder zu einem kritischen Abfall von der Thrombozytenzahl noch zu einem mit Thrombozyten assoziierten Therapieabbruch. Zudem zeigte sich, dass ein Abfall in

der Thrombozytenzahl reversibel ist und sich gut kontrollieren lässt mittels einer Unterbrechung der Behandlung wie in der SmPC und im von der EMA und der Europäischen Kommission genehmigten Risk-Management-Plan dargestellt [1-3, 5, 46, 47]. Dem von der EMA und der Europäischen Kommission genehmigten Risk-Management-Plan für Volanesorsen [47] ist zu entnehmen, dass trotz umfassender Untersuchungen kein endgültiger kausaler Mechanismus für die Abnahme der Thrombozytenzahl unter der Behandlung mit Volanesorsen identifiziert werden konnte. Außerdem weisen FCS-Patienten erhebliche asymptotische Schwankungen in ihrer Thrombozytenzahl auf [48] und könnten daher allein auf Basis ihrer Erkrankung einem höheren Risiko einer Thrombozytopenie ausgesetzt sein [47]. Es wurden darüber hinaus keine schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignisse (MACE) oder Todesfälle berichtet.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext der Studie APPROACH wurden in Abschnitt 4.3.1.2.1 gemacht.

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.

Im Studienprotokoll wurden mehrere Subgruppenanalysen *a priori* geplant bzw. *post-hoc* im Studienbericht dargestellt. Darüber hinaus wurden für das hier vorliegende Dossier diejenigen Subgruppenanalysen *post-hoc* durchgeführt, für die im Studienbericht keine entsprechenden Analysen bei spezifischen patientenrelevanten Endpunkten vorlagen.

Bei einem statistisch signifikanten Interaktionstest werden im Folgenden auch die entsprechenden Ergebnisse der Subgruppenanalyse berichtet. Liefert der Interaktionstest hingegen einen p-Wert von $> 0,05$, wird auf eine spezifische Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet. Dazu wurde den Vorgaben des IQWiG folgend [55] eine Effektmodifikation als signifikant eingestuft, wenn der dazugehörige Interaktionstest einen p-Wert von $\leq 0,05$ aufweist. Unabhängig von einer statistisch signifikanten Interaktion werden in jedem Fall die Interaktions-p-Werte für alle Endpunkte und Subgruppenmerkmale dargestellt.

Subgruppenmerkmale und Ausprägungen

Folgende Subgruppenmerkmale und Ausprägungen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5) wurden *a priori* im Studienprotokoll definiert oder *post-hoc* im Studienbericht dargestellt:

- Geschlecht: männlich / weiblich
- Alter: < 65 Jahre / ≥ 65 Jahre
- Rasse: weiß / asiatisch / andere
- Ethnizität: Hispanisch oder Latino / nicht Hispanisch oder Latino
- Region: Nordamerika / Europa / andere
- Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten: ja / nein
- Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung (bei Patienten, die die Studie abgeschlossen haben): ja / nein
- Abschluss der Studie: ja / nein
- abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1: ja / nein
- unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung: ja / nein
- multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung: ja / nein

Eine genauere Darstellung, welche Subgruppenmerkmale für welche patientenrelevanten Endpunkte *a priori* oder *post-hoc* spezifiziert wurden, findet sich in der tabellarischen Darstellung der Interaktions-p-Werte für den jeweiligen Endpunkt.

4.3.1.3.2.1 Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte

Prozentuale Änderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte

Ein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert für die prozentuale Änderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte ergab sich bei der Veränderung vom Basiswert zu Monat 3 für das Subgruppenmerkmal „Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung“ sowie bei der Veränderung vom Basiswert zu Monat 6 für das Subgruppenmerkmal „Rasse“ (Tabelle 4-54).

Tabelle 4-54: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „Prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“

APPROACH			
Subgruppenmerkmal	Interaktions-p-Wert		
	Monat 3	Monat 6	Monat 12
Geschlecht ^a	0,8106	0,7678	0,7971
Alter ^a	0,9134	0,9205	0,4659
Rasse ^a	0,9894	0,2276 0,8049 0,0175	0,9076 0,6575 0,4323
Ethnizität ^a	0,2041	0,6971	0,5602
Region ^a	0,2629	0,9718 0,2859 0,5668	0,9593 0,3907 0,5641
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten ^a	0,4941	0,6824	0,6525
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung ^b	0,2029	0,3115	0,6790
Abschluss der Studie ^b	0,6372	0,8009	0,7464
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 ^c	0,9300	0,3648	0,9264
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung ^c	0,0335	0,5382	0,5773
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung ^c	0,3925	0,4172	0,5579

Statistisch signifikante Interaktions-p-Werte ($p \leq 0,05$) sind fett markiert.

Da bei der Analyse des Endpunktes für Monat 6 und Monat 12 ein ANCOVA-Modell mit multipler Imputation angewandt wurde, sind für Subgruppen mit mehr als zwei Ausprägungen („Rasse“ [Reihenfolge: weiß / asiatisch / andere] und „Region“ [Reihenfolge: Nordamerika / Europa / andere]) alle wechselseitigen Interaktions-p-Werte dargestellt. Ist einer dieser Interaktions-p-Werte statistisch signifikant, wird das Ergebnis für diese Subgruppe im Detail dargestellt.

a: Subgruppe für diesen Endpunkt *a priori* definiert.

b: Subgruppe für diesen Endpunkt im Studienbericht *post-hoc* analysiert.

c: Subgruppe für diesen Endpunkt für das hier vorliegende Dossier *post-hoc* analysiert.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Subgruppen dargestellt, die einen statistisch signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$) zeigen.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$)

APPROACH				
	Basiswert ^a	Final ^b	Prozentuale Veränderung vom Basiswert ^c	Behandlungseffekt ^c
	n MW (SD)	n MW (SD)	LS Mean [95 % KI]	Differenz LS Mean [95 % KI] p-Wert Hedges' g [95 % KI]
Prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte vom Basiswert zu Monat 3				
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung, Interaktions-p-Wert: 0,0335				
Ja:				
Placebo (N = 10)	10 1724 (807)	10 2816 (1733)	79,5 [26,9; 132,1]	-145,9 [-215,9; -75,8] p = 0,0003
Volanesorsen (N = 13)	13 2488 (1380)	13 712 (485)	-66,4 [-110,7; -22,1]	
Nein:				
Placebo (N = 23)	23 2338 (1244)	23 2171 (1075)	2,1 [-13,3; 17,5]	-77,5 [-99,3; -55,6] p < 0,0001
Volanesorsen (N = 20)	20 2124 (1189)	20 511 (501)	-75,3 [-91,6; -59,1]	
Prozentuale Veränderung der Triglyzeridwerte vom Basiswert zu Monat 6				
Rasse, Interaktions-p-Werte: 0,2276 / 0,8049 / 0,0175				
Weiß:				
Placebo (N = 29)	29 2246 (1153)	29 2427 (1058)	9,9 [-8,0; 27,8]	-74,1 [-98,1; -50,1] p < 0,0001
Volanesorsen (N = 24)	24 2462 (1311)	24 798 (638)	-64,2 [-87,8; -40,6]	
Asiatisch:				
Placebo (N = 4)	4 1470 (1034)	4 2398 (608)	107,6 [19,0; 196,2]	-138,1 [-263,7; -12,5] p = 0,0314
Volanesorsen (N = 7)	7 1791 (992)	7 841 (530)	-30,5 [-129,2; 68,3]	
Andere: Diese Ausprägung des Subgruppenmerkmals wird nicht dargestellt, da sie nur zwei Patienten in der Volanesorsen-Gruppe, jedoch keinen Patienten in der Placebo-Gruppe enthält.				
N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation; n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS: <i>Least Square</i> ; KI: Konfidenzintervall; ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i>				
a: Basiswert: Durchschnitt der Werte für Tag 1 vor Dosierung und dem vorausgegangenen Wert; falls einer dieser Werte fehlt, wird der andere Wert als Basiswert definiert.				
b: Monat 3: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 12 (Tag 78) und Woche 13 (Tag 85); Monat 6: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 25 (Tag 169) und Woche 26 (Tag 176). Für alle Endpunkte: Falls einer dieser Werte fehlte, wurde der andere Wert als Endpunkt definiert. Monat 6: Fehlten beide Werte, wurde eine multiple Imputation durchgeführt. Bei der Darstellung des Mittelwerts wurde für Patienten mit fehlenden Werten der Median der 100 Imputationsdatensätze verwendet.				

c: Der LS Mean, die Konfidenzintervalle und der p-Wert wurden mittels eines ANCOVA-Modells berechnet, das die prozentuale Veränderung vom Basiswert als abhängige Variable, die Behandlung und die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung als Faktoren sowie den log-transformierten Basiswert als Kovariate enthält. Für Monat 6 wurden dabei 100 berechnete Modelle für 100 Imputationsdatensätze kombiniert.

Die verschiedenen Subgruppenanalysen waren entweder *a priori* definiert, im Studienbericht *post-hoc* analysiert oder für das hier vorliegende Dossier *post-hoc* analysiert (siehe Tabelle 4-54).

Wie auch für die Gesamtpopulation (Tabelle 4-22) sind die hier dargestellten Subgruppenergebnisse für alle Ausprägungen statistisch signifikant (Tabelle 4-55).

Absolute Änderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte

Für die absolute Änderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte ergaben sich keine statistisch signifikanten Interaktions-p-Werte (Tabelle 4-56).

Tabelle 4-56: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „absolute Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“ (ergänzen)

APPROACH			
Subgruppenmerkmal	Interaktions-p-Wert		
	Monat 3	Monat 6	Monat 12
Geschlecht ^c	0,6314	0,9254	0,9593
Alter ^c	0,7295	0,5142	0,2564
Rasse ^c	0,8780	0,7435 0,6020 0,6359	0,3975 0,6388 0,8031
Ethnizität ^c	0,3783	0,8606	0,6824
Region ^c	0,5136	0,4722 0,3185 0,2222	0,7480 0,3241 0,3572
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten ^c	0,6580	0,7939	0,9176
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung ^c	0,4528	0,3575	0,7075
Abschluss der Studie ^c	0,8572	0,8154	0,9427
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 ^c	0,5143	0,8423	0,5245
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung ^c	0,0554	0,8178	0,9408
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung ^c	0,3553	0,4124	0,5206
Statistisch signifikante Interaktions-p-Werte ($p \leq 0,05$) sind fett markiert. Da bei der Analyse des Endpunktes für Monat 6 und Monat 12 ein ANCOVA-Modell mit multipler Imputation angewandt wurde, sind für Subgruppen mit mehr als zwei Ausprägungen („Rasse“ [Reihenfolge: weiß / asiatisch / andere] und „Region“ [Reihenfolge: Nordamerika / Europa / andere]) alle wechselseitigen Interaktions-p-Werte dargestellt. Ist einer dieser Interaktions-p-Werte statistisch signifikant, wird das Ergebnis für diese Subgruppe im Detail dargestellt. a: Subgruppe für diesen Endpunkt <i>a priori</i> definiert. b: Subgruppe für diesen Endpunkt im Studienbericht <i>post-hoc</i> analysiert. c: Subgruppe für diesen Endpunkt für das hier vorliegende Dossier <i>post-hoc</i> analysiert.			

Da keine statistisch signifikanten Interaktions-p-Werte vorliegen, werden keine weiteren Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die absolute Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte dargestellt.

Responderanalysen für die Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte – absolute Schwellenwerte

Für die Responderanalysen auf Ebene absoluter Schwellenwerte der Nüchtern-Triglyzeridwerte ergaben sich keine statistisch signifikanten Interaktions-p-Werte (Tabelle 4-57). Abweichend von der Analyse der Gesamtpopulation wurde das OR bei Nullzellen als nicht-adjustiertes OR mit einem Korrekturfaktor von 0,5 berechnet.

Tabelle 4-57: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „Responderanalysen der Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte – absolute Schwellenwerte“

APPROACH			
Subgruppenmerkmal	Interaktions-p-Wert		
	Monat 3	Monat 6	Monat 12
Endpunkt < 750 mg/dL			
Geschlecht ^c	0,2687	0,9999	0,9936
Alter ^c	0,9963	1,0000	0,9996
Rasse ^c	0,3314	0,9999 0,9991 1,0000	0,2744 0,9960 0,6193
Ethnizität ^c	0,5918	0,9998	0,8811
Region ^c	0,3711	0,9987 0,9976 0,9995	0,9959 0,5759 0,9963
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten ^c	0,9749	0,9998	0,3209
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung ^c	0,6049	0,9999	0,9948
Abschluss der Studie ^c	0,9966	1,0000	0,9971
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 ^c	0,9934	0,9999	0,9946
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung ^c	0,9941	0,9998	0,9945
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung ^c	0,9956	0,9998	0,9955
Endpunkt < 500 mg/dL			
Geschlecht ^c	0,9999	1,0000	0,9998
Alter ^c	0,9999	0,9992	0,9992
Rasse ^c	0,7185	0,9999 0,9991 1,0000	0,9999 0,9993 0,9999
Ethnizität ^c	0,9997	0,9999	0,9986

Region ^c	0,1494	0,9999 0,9999 0,9999	0,9999 0,9999 0,9999
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten ^c	1,0000	0,9998	0,9997
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung ^c	0,9998	0,9998	0,9997
Abschluss der Studie ^c	1,0000	1,0000	0,9998
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 ^c	0,9999	0,9996	0,9998
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung ^c	0,9998	0,9998	0,9998
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung ^c	0,9998	0,9997	0,9997
Endpunkt < 880 mg/dL			
Geschlecht ^c	0,1621	0,9930	0,5783
Alter ^c	0,9955	0,9939	0,9992
Rasse ^c	0,2986	0,9954 0,9973 0,9952	0,5677 0,9961 0,8849
Ethnizität ^c	0,7256	0,9943	0,8106
Region ^c	0,1474	0,9990 0,9948 0,9999	0,9955 0,2595 0,9962
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten ^c	0,8131	0,9938	0,0998
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung ^c	0,9400	0,9936	0,9946
Abschluss der Studie ^c	0,9967	0,9959	0,9968
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 ^c	0,9936	0,9941	0,9938
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung ^c	0,9941	0,9948	0,9938
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung ^c	0,9956	0,9955	0,9950
Endpunkt < 1000 mg/dL			
Geschlecht ^c	0,4215	0,9948	0,7998
Alter ^c	0,9953	0,9954	0,9988
Rasse ^c	0,2626	0,9949 0,9970 0,9949	0,7006 0,9962 0,6260
Ethnizität ^c	0,6927	0,9944	0,4203
Region ^c	0,2032	0,9991 0,9950 0,9999	0,9956 0,8029 0,9957
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten ^c	0,6182	0,9945	0,3878
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung ^c	0,8374	0,9946	0,9946

Abschluss der Studie ^c	0,9965	0,9960	0,9966
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 ^c	0,9937	0,9939	0,9936
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung ^c	0,9938	0,9947	0,9926
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung ^c	0,9952	0,9953	0,9944
<p>Statistisch signifikante Interaktions-p-Werte ($p \leq 0,05$) sind fett markiert.</p> <p>Da bei der Analyse des Endpunktes für Monat 6 und Monat 12 ein ANCOVA-Modell mit multipler Imputation angewandt wurde, sind für Subgruppen mit mehr als zwei Ausprägungen („Rasse“ [Reihenfolge: weiß / asiatisch / andere] und „Region“ [Reihenfolge: Nordamerika / Europa / andere]) alle wechselseitigen Interaktions-p-Werte dargestellt. Ist einer dieser Interaktions-p-Werte statistisch signifikant, wird das Ergebnis für diese Subgruppe im Detail dargestellt.</p> <p>a: Subgruppe für diesen Endpunkt <i>a priori</i> definiert.</p> <p>b: Subgruppe für diesen Endpunkt im Studienbericht <i>post-hoc</i> analysiert.</p> <p>c: Subgruppe für diesen Endpunkt für das hier vorliegende Dossier <i>post-hoc</i> analysiert.</p>			

Da keine statistisch signifikanten Interaktions-p-Werte vorliegen, werden keine weiteren Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Responderanalysen auf Ebene absoluter Schwellenwerte der Nüchtern-Triglyzeridwerte dargestellt.

Responderanalysen für die Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte – prozentuale Reduktion

Für die Responderanalysen auf Ebene einer prozentualen Reduktion der Nüchtern-Triglyzeridwerte ergaben sich statistisch signifikante Interaktions-p-Werte für das Subgruppenmerkmal „Region“ für den Monat 3 ($\geq 40\%$, $\geq 50\%$, $\geq 60\%$) sowie „Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung“ für den Monat 6 ($\geq 20\%$) (Tabelle 4-58). Abweichend von der Analyse der Gesamtpopulation wurde das OR bei Nullzellen als nicht-adjustiertes OR mit einem Korrekturfaktor von 0,5 berechnet.

Tabelle 4-58: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „Responderanalysen der Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte – prozentuale Reduktion“

APPROACH			
Subgruppenmerkmal	Interaktions-p-Wert		
	Monat 3	Monat 6	Monat 12
Reduktion $\geq 20\%$			
Geschlecht ^c	0,9943	0,5955	0,9129
Alter ^c	0,9958	0,9955	0,9933
Rasse ^c	0,6398	0,9951	0,9189
		0,9976	0,9985
		0,9951	0,9743
Ethnizität ^c	0,9954	0,9957	0,9962
Region ^c	0,5444	0,9996	0,9935
		0,9952	0,1160
		0,9981	0,9923
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten ^c	0,9947	0,2922	0,4627

Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung °	0,9934	0,0420	0,9358
Abschluss der Studie °	0,9975	0,9971	0,9982
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 °	0,9947	0,9925	0,1892
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung °	0,9999	0,8547	0,6057
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung °	0,9999	0,9942	0,0584
Reduktion ≥ 30 %			
Geschlecht °	0,6178	0,5678	0,9203
Alter °	0,9957	0,9958	0,9936
Rasse °	0,4965	0,9960 0,9979 0,9960	0,9948 0,9999 0,9946
Ethnizität °	0,9951	0,9986	0,9974
Region °	0,2596	0,9997 0,9956 0,9984	0,9960 0,1245 0,9950
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten °	0,3370	0,9945	0,8065
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung °	0,3697	0,9954	0,8799
Abschluss der Studie °	0,9953	0,9963	0,9977
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 °	0,9947	0,9935	0,2407
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung °	0,9933	0,9940	0,8992
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung °	0,9946	0,9956	0,3713
Reduktion ≥ 40 %			
Geschlecht °	0,4376	0,9956	0,4422
Alter °	0,9957	0,9960	0,9937
Rasse °	0,4018	0,9952 0,9982 0,9953	0,9951 0,9992 0,9952
Ethnizität °	0,9943	0,9983	0,3184
Region °	0,0296	0,9994 0,9949 0,9990	0,9997 0,9942 0,9989
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten °	0,9944	0,9949	0,9949
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung °	0,3091	0,9953	0,3996
Abschluss der Studie °	0,9961	0,9965	0,9978
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 °	0,7453	0,9933	0,9943
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung °	0,9936	0,9942	0,9930

Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung ^c	0,9940	0,9943	0,9941
Reduktion ≥ 50 %			
Geschlecht ^c	0,9940	1,0000	0,9946
Alter ^c	0,9957	0,9996	0,9966
Rasse ^c	0,7883	1,0000 0,9988 1,0000	0,9956 0,9989 0,9959
Ethnizität ^c	0,9951	0,9998	0,9946
Region ^c	0,0499	0,9990 0,9979 0,9996	0,9988 0,9947 0,9998
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten ^c	0,9951	0,9997	0,9956
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung ^c	0,9934	0,9999	0,9945
Abschluss der Studie ^c	0,9964	0,9999	0,9973
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 ^c	0,9936	0,9999	0,9931
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung ^c	0,9940	0,9999	0,9943
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung ^c	0,9945	0,9999	0,9951
Reduktion ≥ 60 %			
Geschlecht ^c	0,9943	1,0000	0,9999
Alter ^c	0,9957	0,9997	0,9991
Rasse ^c	0,6008	1,0000 0,9988 1,0000	0,9999 0,9990 1,0000
Ethnizität ^c	0,9946	0,9998	0,9999
Region ^c	0,0065	0,9990 0,9979 0,9996	0,9999 0,9999 0,9999
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten ^c	0,9950	0,9998	0,9996
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung ^c	0,9932	1,0000	1,0000
Abschluss der Studie ^c	0,9963	0,9999	0,9999
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 ^c	0,9934	0,9999	1,0000
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung ^c	0,9944	0,9999	0,9999
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung ^c	0,9952	0,9998	1,0000
Reduktion ≥ 70 %			
Geschlecht ^c	0,9999	0,9999	0,9999
Alter ^c	0,9990	0,9998	0,9991

Rasse ^c	0,8643	0,9999 0,9987 1,0000	1,0000 0,9990 1,0000
Ethnizität ^c	1,0000	0,9998	0,9999
Region ^c	0,1173	0,9986 0,9974 0,9994	0,9999 0,9999 0,9999
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten ^c	0,9999	0,9997	0,9998
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung ^c	1,0000	1,0000	0,9999
Abschluss der Studie ^c	1,0000	0,9999	0,9999
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 ^c	1,0000	0,9998	0,9998
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung ^c	0,9999	0,9999	0,9998
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung ^c	0,9997	0,9998	0,9999
<p>Statistisch signifikante Interaktions-p-Werte ($p \leq 0,05$) sind fett markiert.</p> <p>Da bei der Analyse des Endpunktes für Monat 6 und Monat 12 ein ANCOVA-Modell mit multipler Imputation angewandt wurde, sind für Subgruppen mit mehr als zwei Ausprägungen („Rasse“ [Reihenfolge: weiß / asiatisch / andere] und „Region“ [Reihenfolge: Nordamerika / Europa / andere]) alle wechselseitigen Interaktions-p-Werte dargestellt. Ist einer dieser Interaktions-p-Werte statistisch signifikant, wird das Ergebnis für diese Subgruppe im Detail dargestellt.</p> <p>a: Subgruppe für diesen Endpunkt <i>a priori</i> definiert.</p> <p>b: Subgruppe für diesen Endpunkt im Studienbericht <i>post-hoc</i> analysiert.</p> <p>c: Subgruppe für diesen Endpunkt für das hier vorliegende Dossier <i>post-hoc</i> analysiert.</p>			

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Subgruppen dargestellt, die einen statistisch signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$) zeigen.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Responderanalysen der Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte – prozentuale Reduktion“ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$)

APPROACH			
	Placebo N n (%)	Volanesorsen N n (%)	OR [95 % KI] ^{b, d} p-Wert
Responderanalyse für Monat 3 ^{a, b}			
Reduktion ≥ 40 %			
Region, Interaktions-p-Wert: 0,0296			
Nordamerika:	14 0 (0,0)	11 11 (100,0)	667,0 [12,3; 36257,0] p = 0,0014
Europa:	18 3 (16,7)	18 15 (83,3)	28,3 [3,9; 202,8] p = 0,0009
Andere: Diese Ausprägung des Subgruppenmerkmals wird nicht dargestellt, da sie in der Placebo-Gruppe nur einen Patienten enthält.			

Reduktion \geq 50 %			
Region, Interaktions-p-Wert: 0,0499			
Nordamerika:	14 0 (0,0)	11 11 (100,0)	667,0 [12,3; 36257,0] p = 0,0014
Europa:	18 1 (5,6)	18 14 (77,8)	77,8 [6,2; 980,7] p = 0,0008
Andere: Diese Ausprägung des Subgruppenmerkmals wird nicht dargestellt, da sie in der Placebo-Gruppe nur einen Patienten enthält.			
Reduktion \geq 60 %			
Region, Interaktions-p-Wert: 0,0065			
Nordamerika:	14 0 (0,0)	11 11 (100,0)	667,0 [12,3; 36257,0] p = 0,0014
Europa:	18 1 (5,6)	18 12 (66,7)	42,0 [3,7; 476,1] p = 0,0026
Andere: Diese Ausprägung des Subgruppenmerkmals wird nicht dargestellt, da sie in der Placebo-Gruppe nur einen Patienten enthält.			
Responderanalyse für Monat 6 ^{c, d}			
Reduktion \geq 20 %			
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung, Interaktions-p-Wert: 0,0420			
Ja:	6 2 (33,3)	13 10 (76,9)	NC
Nein:	26 3 (11,5)	6 6 (100,0)	215,4 [11,0; 4206,5] p = 0,0004
<p>N: Patientenzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation; n: Anzahl der Responder; %: bezogen auf N; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall; NC: Nicht berechenbar</p> <p>a: Monat 3: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 12 (Tag 78) und Woche 13 (Tag 85). Falls einer dieser Werte fehlte, wurde der andere Wert als Endpunkt definiert. Patienten mit informativen fehlenden Daten wurden als Nicht-Responder angesehen. Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Responder und Nicht-Responder basiert auf den beobachteten Daten. Der prozentuale Anteil bezieht sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe der Subgruppe.</p> <p>b: Monat 3: Das OR und die dazugehörigen Konfidenzintervalle und p-Werte wurden mittels eines logistischen Regressionsmodells berechnet, das die Behandlung sowie die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung als Faktoren und den log-transformierten Basiswert als Kovariate enthält. Abweichend davon wurde bei Vierfeldertafeln mit Nullzellen ein nicht-adjustiertes OR berechnet, wobei dazu der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert wurde.</p> <p>c: Monat 6: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 25 (Tag 169) und Woche 26 (Tag 176). Falls einer dieser Werte fehlte, wurde der andere Wert als Endpunkt definiert. Patienten mit informativen fehlenden Daten wurden als Nicht-Responder angesehen. Nichtinformativ fehlende Daten wurden durch multiple Imputation ersetzt. Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Responder und Nicht-Responder basiert auf den beobachteten Daten. Der prozentuale Anteil bezieht sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe der Subgruppe.</p> <p>d: Monat 6: Das OR und die dazugehörigen Konfidenzintervalle und p-Werte wurden mittels eines logistischen Regressionsmodells berechnet, das die Behandlung sowie die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung als Faktoren und den log-transformierten Basiswert als Kovariate enthält. Abweichend davon wurde bei Vierfeldertafeln mit Nullzellen ein nicht-adjustiertes OR berechnet, wobei dazu der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert wurde. Zur multiplen Imputation wurden Werte aus 100 berechneten Modellen für 100 Imputationsdatensätze kombiniert.</p> <p>Die verschiedenen Subgruppenanalysen waren entweder <i>a priori</i> definiert, im Studienbericht <i>post-hoc</i> analysiert oder für das hier vorliegende Dossier <i>post-hoc</i> analysiert (siehe Tabelle 4-58).</p>			

Wie auch für die Gesamtpopulation (Tabelle 4-25) sind die hier dargestellten und berechenbaren Subgruppenergebnisse für alle Ausprägungen statistisch signifikant (Tabelle 4-59).

4.3.1.3.2.2 Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen

Für den Endpunkt „Durchschnitt der maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen“ wurden wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 dargestellt zwei verschiedene Imputationsmethoden angewendet.

NOCB-Imputation

Für den Durchschnitt der maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen mit der Imputationsmethode NOCB ergaben sich statistisch signifikante Interaktions-p-Werte für die Subgruppenmerkmale „Rasse“ und „Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung“ (Tabelle 4-60).

Tabelle 4-60: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „Durchschnitt der maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen – NOCB-Imputation“

APPROACH	
Subgruppenmerkmal	Interaktions-p-Wert
Geschlecht ^c	0,9871
Alter ^c	0,9573
Rasse ^c	0,0077
Ethnizität ^c	0,6041
Region ^c	0,7996
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten ^c	0,7257
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung ^c	0,0023
Abschluss der Studie ^c	0,4278
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 ^a	0,1528
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung ^c	0,4754
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung ^c	0,3248
Statistisch signifikante Interaktions-p-Werte ($p \leq 0,05$) sind fett markiert. a: Subgruppe für diesen Endpunkt <i>a priori</i> definiert. b: Subgruppe für diesen Endpunkt im Studienbericht <i>post-hoc</i> analysiert. c: Subgruppe für diesen Endpunkt für das hier vorliegende Dossier <i>post-hoc</i> analysiert.	

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Subgruppen dargestellt, die einen statistisch signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$) zeigen.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Durchschnitt der maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen – NOCB-Imputation“ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$)

APPROACH		
	Placebo	Volanesorsen
Rasse, Interaktions-p-Wert: 0,0077		
Weiß:		
Basiswert ^a , N	29	24
Durchschnitt (SD)	0,83 (1,56)	0,28 (0,69)
Behandlungsphase ^b , N	29	24
Durchschnitt (SD)	0,39 (0,84)	0,12 (0,31)
Veränderung zum Basiswert: LS Mean [95 % KI] ^c	-0,27 [-0,45; -0,10]	-0,32 [-0,51; -0,12]
Behandlungseffekt: Differenz LS Mean [95 % KI] ^c	-0,04 [-0,28; 0,20]	
p-Wert	p = 0,7331	
Asiatisch:		
Basiswert ^a , N	4	7
Durchschnitt (SD)	0,53 (1,05)	1,46 (2,64)
Behandlungsphase ^b , N	4	7
Durchschnitt (SD)	0,13 (0,25)	0,95 (1,17)
Veränderung zum Basiswert: LS Mean [95 % KI] ^c	-1,09 [-2,29; 0,12]	-0,27 [-1,15; 0,60]
Behandlungseffekt: Differenz LS Mean [95 % KI] ^c	0,81 [-0,71; 2,34]	
p-Wert	p = 0,2385	
Andere: Diese Ausprägung des Subgruppenmerkmals wird nicht dargestellt, da sie nur zwei Patienten in der Volanesorsen-Gruppe, jedoch keinen Patienten in der Placebo-Gruppe enthält.		
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung, Interaktions-p-Wert: 0,0023		
Ja:		
Basiswert ^a , N	6	13
Durchschnitt (SD)	2,47 (2,15)	0,81 (2,04)
Behandlungsphase ^b , N	6	13
Durchschnitt (SD)	1,27 (1,50)	0,22 (0,65)
Veränderung zum Basiswert: LS Mean [95 % KI] ^c	-0,73 [-1,33; -0,13]	-1,14 [-1,65; -0,62]
Behandlungseffekt: Differenz LS Mean [95 % KI] ^c	-0,40 [-1,07; 0,26]	
p-Wert	p = 0,2113	
Nein:		
Basiswert ^a , N	26	6
Durchschnitt (SD)	0,42 (1,03)	0,45 (0,88)
Behandlungsphase ^b , N	26	6
Durchschnitt (SD)	0,16 (0,34)	0,30 (0,57)

Veränderung zum Basiswert: LS Mean [95 % KI] ^c	-0,20 [-0,34; -0,07]	-0,10 [-0,34; 0,14]
Behandlungseffekt: Differenz LS Mean [95 % KI] ^c	0,10 [-0,17; 0,37]	
p-Wert	p = 0,4457	
<p>N: Patientenzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation; SD: Standardabweichung; LS: <i>Least Square</i>; KI: Konfidenzintervall; ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i></p> <p>Hatten Patienten mehrfache Werte innerhalb eines solchen Zeitfensters, wurde der schlechteste (höchste) Wert in der Zusammenfassung und Analyse des Endpunktes berichtet.</p> <p>Fehlende Werte nach dem Basiswert wurden mittels <i>Next Observation Carried Back</i> (NOCB) imputiert, wenn ein nachfolgender Wert verfügbar war. Fehlende Werte nach dem letzten nicht fehlenden Wert eines Patienten wurden nicht ersetzt.</p> <p>a: Basiswert definiert als der Durchschnitt der maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während des Screenings und Woche 1 der Studie.</p> <p>b: Behandlungsphase definiert als Tag von der der ersten Dosierung bis zur letzten Dosierung + 28 Tage. Werte, die während der ersten Woche der Studie erhoben wurden, werden nicht der Behandlungsphase zugeordnet, da Symptome jeweils für die vorausgegangene Woche retrospektiv berichtet wurden.</p> <p>c: ANCOVA-Modell, das die Behandlung und die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung als Faktoren sowie den Basiswert als Kovariate enthält.</p> <p>Die verschiedenen Subgruppenanalysen waren entweder <i>a priori</i> definiert, im Studienbericht <i>post-hoc</i> analysiert oder für das hier vorliegende Dossier <i>post-hoc</i> analysiert (siehe Tabelle 4-60).</p>		

Bei der Bewertung des Durchschnitts der maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen mit der Imputationsmethode NOCB für Subgruppen mit einem statistisch signifikanten Interaktions-p-Wert ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Behandlung mit Volanesorsen im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-61).

Imputation fehlender Werte mit 0

Für den Durchschnitt der maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen mit der Imputation fehlender Werte mit 0 ergaben sich ein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert für das Subgruppenmerkmal „Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung“ (Tabelle 4-62).

Tabelle 4-62: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „Durchschnitt der maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen – Imputation fehlender Werte mit 0“

APPROACH	
Subgruppenmerkmal	Interaktions-p-Wert
Geschlecht ^c	0,9824
Alter ^c	0,9190
Rasse ^c	0,1067
Ethnizität ^c	0,8426
Region ^c	0,9135
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten ^c	0,9251
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung ^c	0,0012
Abschluss der Studie ^c	0,5118
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 ^b	0,1737
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung ^c	0,2989

Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung ^c	0,1147
Statistisch signifikante Interaktions-p-Werte ($p \leq 0,05$) sind fett markiert. a: Subgruppe für diesen Endpunkt <i>a priori</i> definiert. b: Subgruppe für diesen Endpunkt im Studienbericht <i>post-hoc</i> analysiert. c: Subgruppe für diesen Endpunkt für das hier vorliegende Dossier <i>post-hoc</i> analysiert.	

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Subgruppe dargestellt, die einen statistisch signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$) zeigt.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Durchschnitt der maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen – Imputation fehlender Werte mit 0“ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$)

APPROACH		
	Placebo	Volanesorsen
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung, Interaktions-p-Wert: 0,0012		
Ja:		
Basiswert ^a , N	6	13
Durchschnitt (SD)	1,62 (1,69)	0,69 (1,94)
Behandlungsphase ^b , N	6	13
Durchschnitt (SD)	1,16 (1,34)	0,20 (0,60)
Veränderung zum Basiswert: LS Mean [95 % KI] ^c	-0,28 [-0,92; 0,36]	-0,96 [-1,49; -0,44]
Behandlungseffekt: Differenz LS Mean [95 % KI] ^c	-0,69 [-1,36; -0,01]	
p-Wert	p = 0,0461	
Hedges' g [95 % KI]	-0,71 [-1,71; 0,29]	
Nein:		
Basiswert ^a , N	26	6
Durchschnitt (SD)	0,19 (0,47)	0,42 (0,80)
Behandlungsphase ^b , N	26	6
Durchschnitt (SD)	0,16 (0,32)	0,28 (0,51)
Veränderung zum Basiswert: LS Mean [95 % KI] ^c	-0,01 [-0,17; 0,15]	0,01 [-0,28; 0,31]
Behandlungseffekt: Differenz LS Mean [95 % KI] ^c	0,02 [-0,30; 0,35]	
p-Wert	p = 0,8801	
N: Patientenzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation; SD: Standardabweichung; LS: <i>Least Square</i> ; KI: Konfidenzintervall; ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> Hatten Patienten mehrfache Werte innerhalb eines solchen Zeitfensters, wurde der schlechteste (höchste) Wert in der Zusammenfassung und Analyse des Endpunktes berichtet. Fehlende Werte nach dem Basiswert wurden durch Imputation mit 0 ersetzt. a: Basiswert definiert als der Durchschnitt der maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während des Screenings und Woche 1 der Studie. b: Behandlungsphase definiert als Tag von der ersten Dosierung bis zur letzten Dosierung + 28 Tage. Werte, die während der ersten Woche der Studie erhoben wurden, werden nicht der Behandlungsphase zugeordnet, da Symptome jeweils für die vorausgegangene Woche retrospektiv berichtet wurden. c: ANCOVA-Modell, das die Behandlung und die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung als Faktoren sowie den Basiswert als		

Kovariate enthält.

Die verschiedenen Subgruppenanalysen waren entweder *a priori* definiert, im Studienbericht *post-hoc* analysiert oder für das hier vorliegende Dossier *post-hoc* analysiert (siehe Tabelle 4-62).

Für die Subgruppenanalyse „Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung“ mit der Ausprägung „Ja“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Volanesorsen (Differenz LS Mean [95 % KI]: -0,69 [-1,36; -0,01], $p = 0,0461$), allerdings schließt das Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g [95 % KI]: -0,71 [-1,71; 0,29]) den Wert von -0,2 ein (Tabelle 4-63).

4.3.1.3.2.3 Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden

Für die Häufigkeit unabhängig bestätigter Pankreatitiden während der Behandlungsphase ergaben sich keine statistisch signifikanten Interaktions-p-Werte (Tabelle 4-64). Für die jährliche Rate unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden während der Behandlungsphase ergaben sich statistisch signifikante Interaktions-p-Werte für die Subgruppenmerkmale „Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung“, „Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung“ und „Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung“ (Tabelle 4-64).

Tabelle 4-64: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden“ (ergänzen)

APPROACH		
Subgruppenmerkmal	Interaktions-p-Wert	
	Häufigkeit ^d	Jährliche Rate ^e
Geschlecht ^c	0,9951	0,3637
Alter ^c	0,9998	0,9630
Rasse ^c	0,6368	0,3723
Ethnizität ^c	0,9998	0,9194
Region ^c	0,6262	0,5772
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten ^c	0,9947	0,6347
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung ^c	0,9949	0,0277
Abschluss der Studie ^c	0,9975	0,5057
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 ^c	0,9961	0,0602
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung ^c	0,9952	0,0276
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung	0,9973 ^b	0,0004 ^c
Statistisch signifikante Interaktions-p-Werte ($p \leq 0,05$) sind fett markiert.		
a: Subgruppe für diesen Endpunkt <i>a priori</i> definiert.		

- b: Subgruppe für diesen Endpunkt im Studienbericht *post-hoc* analysiert.
 c: Subgruppe für diesen Endpunkt für das hier vorliegende Dossier *post-hoc* analysiert.
 d: Anzahl der Patienten mit einer unabhängig bestätigten akuten Pankreatitis während der Behandlungsphase.
 e: Jährliche Rate unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden während der Behandlungsphase.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Subgruppen dargestellt, die einen statistisch signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$) zeigen.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Jährliche Rate unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden während der Behandlungsphase“ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$)

APPROACH		
	Placebo	Volanesorsen
<i>Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung, Interaktions-p-Wert: 0,0277</i>		
Ja:		
N	6	13
Durchschnitt (SD)	0,47 (0,78)	0,00 (0,00)
[95 % KI]	[-0,35; 1,29]	[0,00; 0,00]
p-Wert ^a	0,2020	
Nein:		
N	26	6
Durchschnitt (SD)	0,04 (0,19)	0,00 (0,00)
[95 % KI]	[-0,04; 0,11]	[0,00; 0,00]
p-Wert ^a	0,3269	
<i>Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung, Interaktions-p-Wert: 0,0276</i>		
Ja:		
N	10	13
Durchschnitt (SD)	0,38 (0,65)	0,00 (0,00)
[95 % KI]	[-0,09; 0,84]	[0,00; 0,00]
p-Wert ^a	0,1027	
Nein:		
N	23	20
Durchschnitt (SD)	0,00 (0,00)	0,15 (0,67)
[95 % KI]	[0,00; 0,00]	[-0,16; 0,47]
p-Wert ^a	0,3299	
<i>Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung, Interaktions-p-Wert: 0,0004</i>		
Ja:		
N	4	7
Durchschnitt (SD)	0,94 (0,76)	0,00 (0,00)
[95 % KI]	[-0,27; 2,15]	[0,00; 0,00]

p-Wert ^a	0,0899	
Nein:		
N	29	26
Durchschnitt (SD)	0,00 (0,00)	0,12 (0,59)
[95 % KI]	[0,00; 0,00]	[-0,12; 0,36]
p-Wert ^a	0,3269	
<p>N: Patientenzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall Behandlungsphase definiert als Tag von der der ersten Dosierung bis zur letzten Dosierung + 28 Tage. Die jährliche Rate (Ereignisse pro Patient pro Jahr) wurde berechnet durch: Anzahl der Ereignisse während der Behandlungsphase / (letzter Tag der Dosierung – erster Tag der Dosierung + 28) × 365,25. a: p-Wert berechnet mittels Zweistichproben-t-Test. Die verschiedenen Subgruppenanalysen waren entweder <i>a priori</i> definiert, im Studienbericht <i>post-hoc</i> analysiert oder für das hier vorliegende Dossier <i>post-hoc</i> analysiert (siehe Tabelle 4-64).</p>		

Bei der Bewertung der jährlichen Rate unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden während der Behandlungsphase für Subgruppen mit einem statistisch signifikanten Interaktions-p-Wert ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Behandlung mit Volanesorsen im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-65).

4.3.1.3.2.4 Veränderung des Gesundheitszustands anhand der visuellen Analogskala (VAS) des *EuroQol-5 Dimension (EQ-5D) Questionnaire*

Für die Veränderung des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D-Fragebogens ergaben sich statistisch signifikante Interaktions-p-Werte für den Zeitpunkt Woche 13 für die Subgruppenmerkmale „Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung“ sowie „Abschluss der Studie“ (Tabelle 4-66).

Tabelle 4-66: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die „Veränderung des Gesundheitszustands anhand der visuellen Analogskala (VAS) des *EuroQol-5 Dimension (EQ-5D) Questionnaire*“

APPROACH			
Subgruppenmerkmal	Interaktions-p-Wert		
	Woche 13	Woche 26	Woche 52
Geschlecht ^c	0,5889	0,4791	0,5587
Alter ^c	0,9697	0,8699	0,4949
Rasse ^c	0,8444	0,9802	0,4025
Ethnizität ^c	0,1376	0,4864	0,4390
Region ^c	0,1840	0,2930	0,2989
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten ^c	0,6611	0,5064	0,7902
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung ^c	0,0203	0,9126	0,2145
Abschluss der Studie ^c	0,0049	0,5299	0,4888

Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 ^b	0,4689	0,8700	0,7468
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung ^b	0,7100	0,7421	0,8499
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung ^c	0,4473	0,6699	0,5221
Statistisch signifikante Interaktions-p-Werte ($p \leq 0,05$) sind fett markiert. a: Subgruppe für diesen Endpunkt <i>a priori</i> definiert. b: Subgruppe für diesen Endpunkt im Studienbericht <i>post-hoc</i> analysiert. c: Subgruppe für diesen Endpunkt für das hier vorliegende Dossier <i>post-hoc</i> analysiert.			

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Subgruppen dargestellt, die einen statistisch signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$) zeigen.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Veränderung des Gesundheitszustands anhand der visuellen Analogskala (VAS) des *EuroQol-5 Dimension (EQ-5D) Questionnaire*“ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$)

APPROACH				
	Basiswert	Final	Veränderung vom Basiswert ^a	Behandlungseffekt ^a
	n MW (SD)	n MW (SD)	n LS Mean [95 % KI]	Differenz LS Mean [95 % KI] p-Wert
Veränderung des VAS-Wertes vom Basiswert zu Woche 13				
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung, Interaktions-p-Wert: 0,0203				
Ja:				
Placebo (N = 6)	4 88,25 (8,85)	6 73,67 (24,01)	4 -11,22 [-26,57; 4,13]	9,71 [-8,03; 27,46] p = 0,2561
Volanesorsen (N = 13)	12 88,83 (12,48)	12 87,50 (9,77)	12 -1,51 [-10,35; 7,33]	
Nein:				
Placebo (N = 26)	22 88,09 (8,53)	25 87,28 (12,22)	21 0,48 [-2,47; 3,43]	-0,24 [-7,75; 7,27] p = 0,9475
Volanesorsen (N = 6)	4 84,75 (8,02)	6 78,83 (13,03)	4 0,24 [-6,62; 7,10]	
Abschluss der Studie, Interaktions-p-Wert: 0,0049				
Ja:				
Placebo (N = 32)	26 88,12 (8,40)	31 84,65 (15,66)	25 -1,74 [-5,97; 2,48]	1,22 [-5,57; 8,00] p = 0,7185
Volanesorsen (N = 19)	16 87,81 (11,42)	18 84,61 (11,38)	16 -0,53 [-5,81; 4,76]	
Nein: Diese Ausprägung des Subgruppenmerkmals wird nicht dargestellt, da sie keinen Patienten in der Placebo-Gruppe für diesen Endpunkt enthält.				

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation; n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS: *Least Square*; KI: Konfidenzintervall; ANCOVA: *Analysis of Covariance*
 a: Der LS Mean, die Konfidenzintervalle und der p-Wert wurden mittels eines ANCOVA-Modells berechnet, das die Veränderung des VAS-Wertes vom Basiswert als abhängige Variable und die Behandlung, das Alter sowie den Basiswert als Kovariate enthält.
 Die verschiedenen Subgruppenanalysen waren entweder *a priori* definiert, im Studienbericht *post-hoc* analysiert oder für das hier vorliegende Dossier *post-hoc* analysiert (siehe Tabelle 4-66).

Wie bei der Bewertung des Gesundheitszustands der Gesamtpopulation mittels der VAS (Tabelle 4-37) ergeben sich für Subgruppen mit einem statistisch signifikanten Interaktions-p-Wert keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Behandlung mit Volanesorsen im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-67).

4.3.1.3.2.5 Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey* (SF-36)

Absolute Veränderung der Lebensqualität anhand des SF-36

Statistisch signifikante Interaktions-p-Werte ergaben sich für verschiedene Domänen und Zeitpunkte des SF-36 (siehe Tabelle 4-68).

Tabelle 4-68: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für „Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey* (SF-36)“

APPROACH			
Subgruppenmerkmal	Interaktions-p-Wert		
	Woche 13	Woche 26	Woche 52
Körperliche Funktionsfähigkeit			
Geschlecht ^c	0,4027	0,1729	0,5832
Alter ^c	0,7810	0,5346	0,6223
Rasse ^c	0,4536	0,8194	0,2054
Ethnizität ^c	0,0063	0,8620	0,2369
Region ^c	0,0061	0,5378	0,0209
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten ^c	0,7707	0,6470	0,0727
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung ^c	0,0682	0,7369	0,3774
Abschluss der Studie ^c	0,7727	0,6258	0,7005
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 ^b	0,2471	0,8817	0,2646
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung ^b	0,7590	0,6079	0,1168
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung ^c	0,7909	0,5864	0,9474
Körperliche Rollenfunktion			
Geschlecht ^c	0,0713	0,2268	0,5329
Alter ^c	0,4699	0,9722	0,9884

Rasse ^c	0,4542	0,6196	0,0865
Ethnizität ^c	0,3883	0,7989	0,0987
Region ^c	0,0253	0,2909	0,0291
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten ^c	0,5913	0,8518	0,2612
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung ^c	0,0170	0,8799	0,3691
Abschluss der Studie ^c	0,6416	0,9742	0,4690
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 ^b	0,0535	0,1929	0,2608
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung ^b	0,4546	0,0880	0,2457
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung ^c	0,1329	0,1218	0,5243
Körperliche Schmerzen			
Geschlecht ^c	0,6521	0,8134	0,9329
Alter ^c	0,9310	0,7312	0,7989
Rasse ^c	0,7541	0,7189	0,5581
Ethnizität ^c	0,7403	0,8312	0,4962
Region ^c	0,2874	0,9156	0,2285
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten ^c	0,3214	0,7504	0,0914
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung ^c	0,0324	0,8847	0,4281
Abschluss der Studie ^c	0,7639	0,8376	0,8828
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 ^b	0,2857	0,2187	0,1036
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung ^b	0,2707	0,5783	0,0440
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung ^c	0,7756	0,3111	0,4881
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung			
Geschlecht ^c	0,6458	0,0635	0,4017
Alter ^c	0,5333	0,6735	0,8372
Rasse ^c	0,0941	0,8840	0,5268
Ethnizität ^c	0,5906	0,8054	0,3477
Region ^c	0,1416	0,0653	0,0025
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten ^c	0,3779	0,5669	0,0461
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung ^c	0,0937	0,4734	0,3405
Abschluss der Studie ^c	0,6308	0,5869	0,6679
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 ^b	0,0350	0,1759	0,1904
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung ^b	0,2148	0,1928	0,1964
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung ^c	0,2944	0,3229	0,4619
Vitalität			
Geschlecht ^c	0,2449	0,7359	0,4910

Alter ^c	0,5888	0,7551	0,9027
Rasse ^c	0,9162	0,3647	0,0564
Ethnizität ^c	0,6517	0,3432	0,0630
Region ^c	0,0230	0,0337	0,0465
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten ^c	0,9416	0,8285	0,1583
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung ^c	0,0009	0,2869	0,1569
Abschluss der Studie ^c	0,7517	0,3667	0,8460
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 ^b	0,1643	0,4642	0,0982
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung ^b	0,2846	0,0236	0,0766
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung ^c	0,0929	0,1005	0,0841
Soziale Funktionsfähigkeit			
Geschlecht ^c	0,2065	0,5020	0,3316
Alter ^c	0,5773	0,7210	0,5971
Rasse ^c	0,7753	0,9038	0,5906
Ethnizität ^c	0,4442	0,1002	0,1362
Region ^c	0,3636	0,0094	0,0521
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten ^c	0,7390	0,4137	0,1906
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung ^c	0,0738	0,4548	0,8529
Abschluss der Studie ^c	0,6773	0,7768	0,9960
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 ^b	0,3919	0,7426	0,5718
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung ^b	0,7430	0,0310	0,6080
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung ^c	0,5558	0,0561	0,5243
Emotionale Rollenfunktion			
Geschlecht ^c	0,2637	0,3971	0,2636
Alter ^c	0,3370	0,6559	0,4791
Rasse ^c	0,5621	0,7067	0,2075
Ethnizität ^c	0,7332	0,5445	0,1422
Region ^c	0,0565	0,3383	0,2483
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten ^c	0,5299	0,6535	0,5456
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung ^c	0,1225	0,7858	0,5319
Abschluss der Studie ^c	0,5054	0,7517	0,5279
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 ^b	0,7067	0,5338	0,7200
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung ^b	0,2976	0,1109	0,3323
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung ^c	0,0398	0,0624	0,5410

Psychisches Wohlbefinden			
Geschlecht ^c	0,1315	0,1307	0,2027
Alter ^c	0,5336	0,4525	0,5682
Rasse ^c	0,6807	0,3646	0,1085
Ethnizität ^c	0,2535	0,2909	0,0392
Region ^c	0,0497	0,2679	0,0008
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten ^c	0,5213	0,4867	0,2257
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung ^c	0,0183	0,9712	0,2076
Abschluss der Studie ^c	0,9835	0,9328	0,8621
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 ^b	0,2522	0,1349	0,3012
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung ^b	0,8533	0,0271	0,2557
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung ^c	0,4253	0,1824	0,2286
Körperliche Summenskala (PCS)			
Geschlecht ^c	0,3908	0,1624	0,9269
Alter ^c	0,8845	0,4986	0,6632
Rasse ^c	0,9612	0,9329	0,4347
Ethnizität ^c	0,0993	0,4689	0,3688
Region ^c	0,0030	0,3851	0,0757
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten ^c	0,7711	0,6342	0,1142
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung ^c	0,0074	0,8457	0,3151
Abschluss der Studie ^c	0,4657	0,7820	0,9524
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 ^c	0,0257	0,9601	0,1446
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung ^c	0,2332	0,9324	0,1415
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung ^c	0,4448	0,6340	0,8292
Psychische Summenskala (MCS)			
Geschlecht ^c	0,1472	0,4161	0,2382
Alter ^c	0,3333	0,3881	0,5702
Rasse ^c	0,7873	0,5803	0,1059
Ethnizität ^c	0,8789	0,1618	0,0469
Region ^c	0,3719	0,1705	0,0334
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten ^c	0,2698	0,4268	0,3505
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung ^c	0,0185	0,6610	0,4275
Abschluss der Studie ^c	0,0825	0,4010	0,8731
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 ^c	0,3736	0,2669	0,5125
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung ^c	0,4105	0,0097	0,4052

Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung ^c	0,1527	0,0253	0,2374
Statistisch signifikante Interaktions-p-Werte ($p \leq 0,05$) sind fett markiert. a: Subgruppe für diesen Endpunkt <i>a priori</i> definiert. b: Subgruppe für diesen Endpunkt im Studienbericht <i>post-hoc</i> analysiert. c: Subgruppe für diesen Endpunkt für das hier vorliegende Dossier <i>post-hoc</i> analysiert.			

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Subgruppen dargestellt, die einen statistisch signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$) zeigen.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Veränderung der Lebensqualität anhand des Short Form (36) Health Survey (SF-36)“ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$)

APPROACH				
	Basiswert	Final	Veränderung vom Basiswert ^a	Behandlungseffekt ^a
	n MW (SD)	n MW (SD)	n LS Mean [95 % KI]	Differenz LS Mean [95 % KI] Hedges' g [95 % KI] p-Wert
Veränderung vom Basiswert zu Woche 13				
<i>Körperliche Funktionsfähigkeit</i>				
Ethnizität, Interaktions-p-Wert: 0,0063				
Hispanisch oder Latino:				
Placebo (N = 7)	4 54,67 (4,56)	7 52,34 (7,05)	4 0,10 [-15,22; 15,41]	-9,28 [-31,46; 12,89] p = 0,3097
Volanesorsen (N = 7)	4 55,15 (3,63)	6 48,93 (10,67)	4 -9,19 [-24,50; 6,13]	
Nicht Hispanisch oder Latino:				
Placebo (N = 26)	22 55,80 (3,87)	25 54,17 (8,33)	21 -1,87 [-3,77; 0,03]	2,21 [-0,52; 4,94] p = 0,1094
Volanesorsen (N = 26)	20 55,72 (3,70)	24 53,39 (7,71)	20 0,34 [-1,61; 2,29]	
Region, Interaktions-p-Wert: 0,0061				
Nordamerika:				
Placebo (N = 14)	12 55,47 (3,69)	14 54,81 (5,24)	12 -1,23 [-3,46; 1,01]	1,80 [-1,82; 5,41] p = 0,3086
Volanesorsen (N = 11)	9 57,12 (0,84)	10 57,16 (0,81)	9 0,57 [-2,05; 3,19]	

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

Europa:				
Placebo (N = 18)	13 55,63 (4,35)	17 52,70 (9,93)	12 -2,29 [-5,35; 0,78]	3,22 [-1,23; 7,67] p = 0,1466
Volanesorsen (N = 18)	11 54,41 (4,86)	16 51,44 (8,85)	11 0,93 [-2,27; 4,13]	
Andere: Diese Ausprägung des Subgruppenmerkmals wird nicht dargestellt, da sie in der Placebo-Gruppe nur einen Patienten enthält.				
Körperliche Rollenfunktion				
Region, Interaktions-p-Wert: 0,0253				
Nordamerika:				
Placebo (N = 14)	12 52,85 (5,02)	14 53,31 (3,98)	12 -0,35 [-2,28; 1,58]	1,82 [-1,24; 4,88] p = 0,2267
Volanesorsen (N = 11)	9 55,16 (3,96)	10 54,69 (3,74)	9 1,47 [-0,78; 3,72]	
Europa:				
Placebo (N = 18)	13 54,57 (3,41)	17 51,35 (9,60)	12 -1,59 [-6,54; 3,36]	4,35 [-3,10; 11,79] p = 0,2370
Volanesorsen (N = 18)	11 50,01 (8,75)	16 51,82 (7,86)	11 2,76 [-2,43; 7,94]	
Andere: Diese Ausprägung des Subgruppenmerkmals wird nicht dargestellt, da sie in der Placebo-Gruppe nur einen Patienten enthält.				
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung, Interaktions-p-Wert: 0,0170				
Ja:				
Placebo (N = 6)	4 54,91 (3,18)	6 47,05 (13,30)	4 -6,97 [-16,51; 2,57]	9,67 [-1,42; 20,76] p = 0,0817
Volanesorsen (N = 13)	12 51,17 (8,14)	12 54,54 (5,14)	12 2,70 [-2,73; 8,13]	
Nein:				
Placebo (N = 26)	22 53,69 (4,42)	25 53,83 (5,03)	21 0,31 [-1,85; 2,48]	-5,31 [-10,82; 0,20] p = 0,0582
Volanesorsen (N = 6)	4 53,79 (6,74)	6 47,05 (10,79)	4 -5,00 [-10,03; 0,03]	
Körperliche Schmerzen				
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung, Interaktions-p-Wert: 0,0324				
Ja:				
Placebo (N = 6)	4 54,54 (9,35)	6 46,34 (13,62)	4 -5,44 [-15,96; 5,08]	8,24 [-3,92; 20,39] p = 0,1657
Volanesorsen (N = 13)	12 53,83 (14,32)	12 56,89 (6,10)	12 2,79 [-3,27; 8,86]	

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

Nein:				
Placebo (N = 26)	22 55,71 (6,61)	25 57,65 (6,41)	21 1,53 [-1,39; 4,44]	-7,62 [-15,33; 0,09] p = 0,0525
Volanesorsen (N = 6)	4 60,39 (3,23)	6 49,84 (11,91)	4 -6,09 [-13,09; 0,90]	
<i>Allgemeine Gesundheitswahrnehmung</i>				
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1, Interaktions-p-Wert: 0,0350				
Ja:				
Placebo (N = 10)	8 43,44 (8,44)	10 43,49 (9,84)	8 2,56 [-3,22; 8,33]	4,19 [-5,29; 13,67] p = 0,3432
Volanesorsen (N = 7)	5 38,73 (12,85)	7 45,71 (8,62)	5 6,75 [-0,61; 14,11]	
Nein:				
Placebo (N = 23)	18 52,13 (9,22)	22 54,61 (8,96)	17 2,37 [-0,53; 5,27]	-4,46 [-8,48; -0,44] p = 0,0308
Volanesorsen (N = 26)	19 54,46 (8,37)	23 51,43 (10,10)	19 -2,09 [-4,84; 0,65]	
<i>Vitalität</i>				
Region, Interaktions-p-Wert: 0,0230				
Nordamerika:				
Placebo (N = 14)	12 58,05 (6,31)	14 58,54 (6,59)	12 0,47 [-1,31; 2,25]	-0,10 [-2,85; 2,65] p = 0,9388
Volanesorsen (N = 11)	9 58,54 (7,43)	10 57,95 (6,39)	9 0,37 [-1,70; 2,43]	
Europa:				
Placebo (N = 18)	13 55,11 (8,47)	17 54,17 (11,27)	12 -1,29 [-6,41; 3,84]	5,12 [-2,33; 12,56] p = 0,1665
Volanesorsen (N = 18)	11 52,60 (13,61)	16 55,76 (9,55)	11 3,83 [-1,52; 9,18]	
Andere: Diese Ausprägung des Subgruppenmerkmals wird nicht dargestellt, da sie in der Placebo-Gruppe nur einen Patienten enthält.				
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung, Interaktions-p-Wert: 0,0009				
Ja:				
Placebo (N = 6)	4 57,06 (12,25)	6 48,64 (14,87)	4 -8,46 [-17,99; 1,08]	11,77 [0,74; 22,79] p = 0,0384
Volanesorsen (N = 13)	12 54,33 (13,25)	12 58,05 (7,47)	12 3,31 [-2,17; 8,80]	

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

Nein:				
Placebo (N = 26)	22 57,06 (7,20)	25 58,66 (7,45)	21 1,09 [-1,09; 3,28]	-8,31 [-13,92; -2,70] p = 0,0057
Volanesorsen (N = 6)	4 60,03 (7,86)	6 52,10 (8,28)	4 -7,22 [-12,34; -2,10]	
<i>Emotionale Rollenfunktion</i>				
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung, Interaktions-p-Wert: 0,0398				
Ja:				
Placebo (N = 4)	3 52,69 (6,03)	4 48,34 (9,16)	3 -4,36 [-18,18; 9,45]	10,46 [-7,67; 28,60] p = 0,1845
Volanesorsen (N = 7)	5 44,33 (11,17)	7 50,20 (7,97)	5 6,10 [-4,32; 16,52]	
Nein:				
Placebo (N = 29)	23 53,90 (4,28)	28 52,19 (7,62)	22 -1,23 [-3,97; 1,51]	-0,09 [-4,16; 3,98] p = 0,9648
Volanesorsen (N = 26)	19 55,25 (3,25)	23 52,69 (7,12)	19 -1,32 [-4,27; 1,63]	
<i>Psychisches Wohlbefinden</i>				
Region, Interaktions-p-Wert: 0,0497				
Nordamerika:				
Placebo (N = 14)	12 55,88 (6,06)	14 56,66 (5,05)	12 0,39 [-1,52; 2,30]	-0,04 [-3,00; 2,91] p = 0,9760
Volanesorsen (N = 11)	9 54,65 (4,74)	10 53,75 (6,81)	9 0,35 [-1,86; 2,56]	
Europa:				
Placebo (N = 18)	13 50,67 (8,71)	17 51,64 (11,80)	12 0,83 [-5,11; 6,76]	3,27 [-5,32; 11,86] p = 0,4354
Volanesorsen (N = 18)	11 50,87 (12,44)	16 53,16 (8,38)	11 4,10 [-2,11; 10,30]	
Andere: Diese Ausprägung des Subgruppenmerkmals wird nicht dargestellt, da sie in der Placebo-Gruppe nur einen Patienten enthält.				
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung, Interaktions-p-Wert: 0,0183				
Ja:				
Placebo (N = 6)	4 52,83 (9,64)	6 49,13 (15,93)	4 -6,60 [-18,10; 4,90]	9,24 [-4,06; 22,53] p = 0,1559
Volanesorsen (N = 13)	12 52,18 (12,45)	12 55,01 (7,52)	12 2,64 [-3,99; 9,27]	

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

Nein:				
Placebo (N = 26)	22 53,25 (7,57)	25 54,64 (7,63)	21 1,26 [-1,52; 4,04]	-7,87 [-15,06; -0,69] p = 0,0333
Volanesorsen (N = 6)	4 58,06 (4,47)	6 49,56 (8,23)	4 -6,61 [-13,15; -0,07]	
<i>Körperliche Summenskala (PCS)^b</i>				
Region, Interaktions-p-Wert: 0,0030				
Nordamerika:				
Placebo (N = 14)	12 54,08 (5,37)	14 53,85 (6,50)	12 -0,22 [-2,92; 2,48]	0,27 [-4,08; 4,61] p = 0,8990
Volanesorsen (N = 11)	9 57,35 (3,01)	10 56,77 (4,55)	9 0,04 [-3,11; 3,20]	
Europa:				
Placebo (N = 18)	13 53,68 (4,48)	17 51,12 (9,12)	12 -0,92 [-4,53; 2,68]	1,82 [-3,42; 7,05] p = 0,4768
Volanesorsen (N = 18)	11 51,65 (9,01)	16 49,24 (9,03)	11 0,89 [-2,88; 4,66]	
Andere: Diese Ausprägung des Subgruppenmerkmals wird nicht dargestellt, da sie in der Placebo-Gruppe nur einen Patienten enthält.				
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung, Interaktions-p-Wert: 0,0074				
Ja:				
Placebo (N = 6)	4 52,62 (6,03)	6 46,04 (10,66)	4 -5,65 [-13,01; 1,70]	7,15 [-1,35; 15,66] p = 0,0917
Volanesorsen (N = 13)	12 53,48 (7,59)	12 55,02 (5,83)	12 1,50 [-2,73; 5,74]	
Nein:				
Placebo (N = 26)	22 54,39 (4,77)	25 54,43 (6,89)	21 0,57 [-1,40; 2,54]	-7,49 [-12,51; -2,47] p = 0,0054
Volanesorsen (N = 6)	4 55,19 (7,76)	6 46,28 (10,69)	4 -6,92 [-11,50; -2,34]	
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1, Interaktions-p-Wert: 0,0257				
Ja:				
Placebo (N = 10)	8 51,04 (3,83)	10 49,09 (6,17)	8 0,26 [-4,34; 4,86]	4,95 [-3,06; 12,96] p = 0,1955
Volanesorsen (N = 7)	5 45,95 (6,58)	7 49,94 (9,23)	5 5,21 [-0,78; 11,20]	

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

Nein:				
Placebo (N = 23)	18 55,48 (4,76)	22 54,35 (8,52)	17 -0,30 [-3,51; 2,91]	-3,19 [-7,64; 1,26] p = 0,1540
Volanesorsen (N = 26)	19 56,37 (5,81)	23 51,27 (9,24)	19 -3,49 [-6,52; -0,46]	
<i>Psychische Summenskala (MCS)^b</i>				
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung, Interaktions-p-Wert: 0,0185				
Ja:				
Placebo (N = 6)	4 53,36 (8,41)	6 49,13 (13,59)	4 -5,28 [-15,96; 5,40]	7,93 [-4,42; 20,27] p = 0,1871
Volanesorsen (N = 13)	12 51,05 (12,19)	12 54,08 (7,83)	12 2,65 [-3,50; 8,79]	
Nein:				
Placebo (N = 26)	22 53,62 (5,72)	25 53,10 (9,15)	21 0,18 [-2,48; 2,84]	-6,17 [-13,03; 0,70] p = 0,0759
Volanesorsen (N = 6)	4 56,99 (5,29)	6 50,36 (9,49)	4 -5,98 [-12,24; 0,27]	
Veränderung vom Basiswert zu Woche 26				
<i>Vitalität</i>				
Region, Interaktions-p-Wert: 0,0337				
Nordamerika:				
Placebo (N = 14)	12 58,05 (6,31)	13 56,03 (7,94)	12 -0,76 [-3,76; 2,24]	0,05 [-4,71; 4,82] p = 0,9812
Volanesorsen (N = 11)	9 58,54 (7,43)	9 56,89 (8,42)	8 -0,71 [-4,39; 2,97]	
Europa:				
Placebo (N = 18)	13 55,11 (8,47)	10 53,49 (7,93)	8 1,66 [-5,24; 8,57]	5,21 [-4,61; 15,04] p = 0,2702
Volanesorsen (N = 18)	11 52,60 (13,61)	11 54,22 (11,22)	8 6,88 [-0,03; 13,78]	
Andere: Diese Ausprägung des Subgruppenmerkmals wird nicht dargestellt, da sie in der Placebo-Gruppe nur einen Patienten enthält.				
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung, Interaktions-p-Wert: 0,0236				
Ja:				
Placebo (N = 10)	9 58,21 (7,04)	9 54,25 (8,92)	8 0,72 [-3,77; 5,22]	6,55 [0,22; 12,89] p = 0,0437
Volanesorsen (N = 13)	9 51,28 (12,79)	12 56,31 (8,51)	9 7,28 [3,05; 11,50]	

Nein:				
Placebo (N = 23)	17 56,44 (8,38)	15 56,36 (8,13)	13 -0,23 [-5,49; 5,03]	-5,12 [-13,14; 2,90] p = 0,1976
Volanesorsen (N = 20)	15 57,35 (10,34)	11 52,06 (12,02)	10 -5,35 [-11,35; 0,66]	
<i>Soziale Funktionsfähigkeit</i>				
Region, Interaktions-p-Wert: 0,0094				
Nordamerika:				
Placebo (N = 14)	12 54,83 (4,00)	13 55,80 (2,41)	12 1,37 [-1,27; 4,01]	-2,17 [-6,42; 2,08] p = 0,2953
Volanesorsen (N = 11)	9 52,88 (6,84)	9 51,21 (7,43)	8 -0,80 [-4,06; 2,46]	
Europa:				
Placebo (N = 18)	13 52,71 (5,95)	10 49,82 (10,89)	8 -0,48 [-7,77; 6,81]	4,09 [-6,28; 14,46] p = 0,4069
Volanesorsen (N = 18)	11 50,50 (10,10)	11 50,05 (9,34)	8 3,61 [-3,68; 10,90]	
Andere: Diese Ausprägung des Subgruppenmerkmals wird nicht dargestellt, da sie in der Placebo-Gruppe nur einen Patienten enthält.				
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung, Interaktions-p-Wert: 0,0310				
Ja:				
Placebo (N = 10)	9 52,33 (7,09)	9 51,77 (9,85)	8 -0,30 [-5,10; 4,50]	4,46 [-2,16; 11,09] p = 0,1693
Volanesorsen (N = 13)	9 50,65 (10,93)	12 51,07 (8,59)	9 4,17 [-0,36; 8,69]	
Nein:				
Placebo (N = 23)	17 54,69 (3,60)	15 54,33 (6,23)	13 1,73 [-3,98; 7,45]	-10,00 [-18,81; -1,20] p = 0,0280
Volanesorsen (N = 20)	15 52,33 (7,34)	11 46,40 (12,84)	10 -8,27 [-14,81; -1,73]	
<i>Psychisches Wohlbefinden</i>				
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung, Interaktions-p-Wert: 0,0271				
Ja:				
Placebo (N = 10)	9 54,94 (10,14)	9 52,90 (10,61)	8 0,55 [-5,38; 6,49]	5,35 [-3,05; 13,75] p = 0,1918
Volanesorsen (N = 13)	9 47,38 (11,92)	12 51,74 (7,76)	9 5,90 [0,33; 11,48]	

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

Nein:				
Placebo (N = 23)	17 52,25 (6,21)	15 53,14 (9,05)	13 1,00 [-4,11; 6,11]	-7,27 [-15,37; 0,83] p = 0,0759
Volanesorsen (N = 20)	15 55,40 (7,50)	11 49,44 (10,49)	10 -6,27 [-12,16; -0,38]	
<i>Psychische Summenskala (MCS)^b</i>				
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung, Interaktions-p-Wert: 0,0097				
Ja:				
Placebo (N = 10)	9 54,88 (7,22)	9 51,24 (11,56)	8 -1,31 [-7,45; 4,83]	7,10 [-1,71; 15,90] p = 0,1052
Volanesorsen (N = 13)	9 46,83 (11,71)	12 51,12 (7,17)	9 5,79 [0,03; 11,54]	
Nein:				
Placebo (N = 23)	17 52,89 (5,36)	15 52,97 (8,64)	13 0,97 [-4,05; 5,99]	-7,88 [-15,72; -0,03] p = 0,0492
Volanesorsen (N = 20)	15 55,09 (8,31)	11 48,55 (10,63)	10 -6,90 [-12,67; -1,14]	
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung, Interaktions-p-Wert: 0,0253				
Ja:				
Placebo (N = 4)	3 48,23 (7,64)	4 45,82 (16,20)	3 -2,02 [-22,10; 18,07]	11,25 [-14,98; 37,48] p = 0,2995
Volanesorsen (N = 7)	5 40,11 (11,78)	6 48,84 (6,16)	5 9,23 [-5,98; 24,44]	
Nein:				
Placebo (N = 29)	23 54,27 (5,59)	20 53,62 (7,75)	18 0,37 [-3,41; 4,16]	-4,77 [-10,56; 1,03] p = 0,1030
Volanesorsen (N = 26)	19 55,12 (7,46)	17 50,26 (9,80)	14 -4,40 [-8,70; -0,09]	
Veränderung vom Basiswert zu Woche 52				
<i>Körperliche Funktionsfähigkeit</i>				
Region, Interaktions-p-Wert: 0,0209				
Nordamerika:				
Placebo (N = 14)	12 55,47 (3,69)	11 55,10 (2,85)	10 -0,89 [-2,74; 0,95]	0,01 [-3,57; 3,58] p = 0,9976
Volanesorsen (N = 11)	9 57,12 (0,84)	6 54,67 (3,15)	5 -0,89 [-3,66; 1,88]	

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

Europa:				
Placebo (N = 18)	13 55,63 (4,35)	11 51,62 (7,77)	8 -2,39 [-7,69; 2,90]	2,07 [-6,10; 10,25] p = 0,5842
Volanesorsen (N = 18)	11 54,41 (4,86)	7 51,52 (9,07)	6 -0,32 [-6,45; 5,81]	
Andere: Diese Ausprägung des Subgruppenmerkmal wird nicht dargestellt, da sie keinen Patienten in der Placebo- oder Volanesorsen-Gruppe enthält.				
<i>Körperliche Rollenfunktion</i>				
Region, Interaktions-p-Wert: 0,0291				
Nordamerika:				
Placebo (N = 14)	12 52,85 (5,02)	11 52,26 (4,36)	10 -0,22 [-3,16; 2,73]	-4,75 [-10,29; 0,79] p = 0,0860
Volanesorsen (N = 11)	9 55,16 (3,96)	6 50,05 (7,57)	5 -4,96 [-9,31; -0,61]	
Europa:				
Placebo (N = 18)	13 54,57 (3,41)	11 48,18 (11,23)	8 -3,50 [-11,65; 4,66]	5,54 [-7,66; 18,74] p = 0,3715
Volanesorsen (N = 18)	11 50,01 (8,75)	7 51,06 (9,68)	6 2,05 [-7,51; 11,60]	
Andere: Diese Ausprägung des Subgruppenmerkmal wird nicht dargestellt, da sie keinen Patienten in der Placebo- oder Volanesorsen-Gruppe enthält.				
<i>Körperliche Schmerzen</i>				
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung, Interaktions-p-Wert: 0,0440				
Ja:				
Placebo (N = 10)	9 54,61 (8,44)	9 52,46 (10,72)	8 -0,39 [-7,55; 6,76]	5,49 [-5,51; 16,49] p = 0,2923
Volanesorsen (N = 13)	9 53,26 (15,79)	8 54,69 (10,80)	6 5,10 [-3,18; 13,37]	
Nein:				
Placebo (N = 23)	17 56,02 (6,14)	13 57,07 (7,04)	10 3,01 [-2,71; 8,74]	-6,49 [-14,88; 1,89] p = 0,1196
Volanesorsen (N = 20)	15 56,17 (10,36)	9 52,68 (11,61)	9 -3,48 [-9,52; 2,56]	
<i>Allgemeine Gesundheitswahrnehmung</i>				
Region, Interaktions-p-Wert: 0,0025				
Nordamerika:				
Placebo (N = 14)	12 52,91 (8,30)	11 54,01 (8,55)	10 2,19 [-1,29; 5,67]	1,89 [-4,34; 8,11] p = 0,5188
Volanesorsen (N = 11)	9 53,13 (10,07)	6 53,66 (12,29)	5 4,08 [-0,93; 9,08]	

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

Europa:				
Placebo (N = 18)	13 44,96 (8,69)	11 44,58 (8,55)	8 1,23 [-3,33; 5,79]	0,93 [-6,23; 8,09] p = 0,7783
Volanesorsen (N = 18)	11 50,12 (12,40)	7 50,33 (7,50)	6 2,16 [-3,14; 7,46]	
Andere: Diese Ausprägung des Subgruppenmerkmal wird nicht dargestellt, da sie keinen Patienten in der Placebo- oder Volanesorsen-Gruppe enthält.				
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten, Interaktions-p-Wert: 0,0461				
Ja:				
Placebo (N = 16)	11 47,61 (7,92)	10 48,53 (10,70)	6 4,61 [-1,62; 10,84]	-8,49 [-16,77; -0,21] p = 0,0453 -1,02 [-2,17; 0,13]
Volanesorsen (N = 19)	12 48,51 (12,62)	10 44,34 (6,73)	8 -3,88 [-9,27; 1,51]	
Nein:				
Placebo (N = 17)	15 50,81 (10,92)	12 49,94 (9,09)	12 1,49 [-1,86; 4,83]	0,52 [-5,20; 6,23] p = 0,8498
Volanesorsen (N = 14)	12 53,86 (9,43)	7 56,17 (10,80)	7 2,00 [-2,44; 6,45]	
Vitalität				
Region, Interaktions-p-Wert: 0,0465				
Nordamerika:				
Placebo (N = 14)	12 58,05 (6,31)	11 57,73 (5,49)	10 -0,58 [-4,12; 2,95]	-0,03 [-6,35; 6,28] p = 0,9907
Volanesorsen (N = 11)	9 58,54 (7,43)	6 57,06 (9,53)	5 -0,62 [-5,69; 4,46]	
Europa:				
Placebo (N = 18)	13 55,11 (8,47)	11 54,22 (8,23)	8 0,35 [-5,74; 6,44]	4,63 [-4,85; 14,11] p = 0,3019
Volanesorsen (N = 18)	11 52,60 (13,61)	7 60,66 (5,34)	6 4,98 [-2,09; 12,05]	
Andere: Diese Ausprägung des Subgruppenmerkmal wird nicht dargestellt, da sie keinen Patienten in der Placebo- oder Volanesorsen-Gruppe enthält.				
Psychisches Wohlbefinden				
Ethnizität, Interaktions-p-Wert: 0,0392				
Hispanisch oder Latino: Diese Ausprägung des Subgruppenmerkmals wird nicht dargestellt, da in der Placebo-Gruppe nur ein Patient in die Analyse eingegangen ist.				

Nicht Hispanisch oder Latino:				
Placebo (N = 26)	22 54,67 (7,07)	19 54,72 (7,96)	17 0,92 [-2,91; 4,75]	0,18 [-5,83; 6,18] p = 0,9526
Volanesorsen (N = 26)	20 53,48 (8,23)	14 53,67 (8,73)	12 1,10 [-3,47; 5,66]	
Region, Interaktions-p-Wert: 0,0008				
Nordamerika:				
Placebo (N = 14)	12 55,88 (6,06)	11 56,10 (4,22)	10 0,47 [-3,01; 3,94]	-1,40 [-7,62; 4,83] p = 0,6312
Volanesorsen (N = 11)	9 54,65 (4,74)	6 52,61 (10,81)	5 -0,93 [-5,93; 4,07]	
Europa:				
Placebo (N = 18)	13 50,67 (8,71)	11 52,06 (11,31)	8 3,30 [-3,62; 10,21]	3,64 [-6,96; 14,25] p = 0,4617
Volanesorsen (N = 18)	11 50,87 (12,44)	7 58,34 (2,80)	6 6,94 [-1,05; 14,93]	
Andere: Diese Ausprägung des Subgruppenmerkmal wird nicht dargestellt, da sie keinen Patienten in der Placebo- oder Volanesorsen-Gruppe enthält.				
<i>Psychische Summenskala (MCS)^b</i>				
Ethnizität, Interaktions-p-Wert: 0,0469				
Hispanisch oder Latino: Diese Ausprägung des Subgruppenmerkmals wird nicht dargestellt, da in der Placebo-Gruppe nur ein Patient in die Analyse eingegangen ist.				
Nicht Hispanisch oder Latino:				
Placebo (N = 26)	22 54,45 (5,86)	19 53,58 (8,81)	17 -0,44 [-4,07; 3,19]	2,08 [-3,63; 7,79] p = 0,4609
Volanesorsen (N = 26)	20 53,18 (8,50)	14 53,92 (8,91)	12 1,64 [-2,70; 5,98]	
Region, Interaktions-p-Wert: 0,0334				
Nordamerika:				
Placebo (N = 14)	12 55,38 (4,71)	11 55,46 (3,89)	10 -0,32 [-3,39; 2,75]	0,71 [-4,82; 6,24] p = 0,7829
Volanesorsen (N = 11)	9 53,53 (5,62)	6 50,98 (12,68)	5 0,39 [-4,05; 4,82]	
Europa:				
Placebo (N = 18)	13 51,59 (6,77)	11 49,74 (12,60)	8 0,64 [-6,65; 7,94]	4,83 [-6,35; 16,01] p = 0,3587
Volanesorsen (N = 18)	11 50,96 (12,68)	7 58,56 (2,01)	6 5,47 [-2,96; 13,90]	
Andere: Diese Ausprägung des Subgruppenmerkmal wird nicht dargestellt, da sie keinen Patienten in der Placebo- oder Volanesorsen-Gruppe enthält.				

N: Patientenzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation; n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS: *Least Square*; KI: Konfidenzintervall; ANCOVA: *Analysis of Covariance*

a: Der LS Mean, die Konfidenzintervalle und der p-Wert wurden mittels eines ANCOVA-Modells berechnet, das die Veränderung des VAS-Wertes vom Basiswert als abhängige Variable und die Behandlung, das Alter sowie den Basiswert als Kovariate enthält.

b: *Post-hoc*-Analyse der Gesamtpopulation.

Die verschiedenen Subgruppenanalysen waren entweder *a priori* definiert, im Studienbericht *post-hoc* analysiert oder für das hier vorliegende Dossier *post-hoc* analysiert (siehe Tabelle 4-68).

Wie bei der Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Gesamtpopulation anhand des SF-36 (Tabelle 4-40) ergeben sich für die meisten Subgruppen mit einem statistisch signifikanten Interaktions-p-Wert keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Behandlung mit Volanesorsen im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-69). Eine systematische Effektmodifikation konnte nicht festgestellt werden.

Responderanalysen

Statistisch signifikante Interaktions-p-Werte ergaben sich für Responderanalysen der Summenskalen des SF-36 für das Subgruppenmerkmal „Abschluss der Studie“ für verschiedene Zeitpunkte sowie für verschiedene Subgruppenmerkmale der Domäne „Körperliche Rollenfunktion“ für die Woche 13 (Tabelle 4-70).

Tabelle 4-70: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für „Responderanalysen der Veränderung der Lebensqualität anhand des Short Form (36) Health Survey (SF-36)“

APPROACH			
Subgruppenmerkmal	Interaktions-p-Wert		
	Woche 13	Woche 26	Woche 52
Responderanalyse Körperliche Summenskala (PCS), MID > 3,4			
Geschlecht ^c	0,1067	1,0000	0,9956
Alter ^c	0,9961	0,9968	0,9970
Rasse ^c	0,1632	0,0691	0,1290
Ethnizität ^c	0,9957	0,9964	0,9966
Region ^c	0,0565	0,8489	0,8646
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten ^c	0,8641	0,9960	0,9975
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung ^c	0,9954	0,9965	0,9958
Abschluss der Studie ^c	0,0133	0,0244	0,0275
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 ^c	0,9948	0,9999	0,9945
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung ^c	0,2672	0,9999	0,9962
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung ^c	0,6042	0,9975	0,9957
Responderanalyse Körperliche Summenskala (PCS), MID ≥ 3			
Geschlecht ^c	0,1067	1,0000	0,9956
Alter ^c	0,9961	0,9966	0,9970

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

Rasse ^c	0,1632	0,0671	0,1290
Ethnizität ^c	0,9957	0,9944	0,9966
Region ^c	0,0565	0,6676	0,8646
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten ^c	0,8641	0,9961	0,9975
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung ^c	0,9954	0,9965	0,9958
Abschluss der Studie ^c	0,0133	0,0216	0,0275
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 ^c	0,9948	0,9962	0,9945
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung ^c	0,2672	0,9949	0,9962
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung ^c	0,6042	0,9963	0,9957
Responderanalyse Körperliche Summenskala (PCS), MID ≥ 5			
Geschlecht ^c	0,9940	1,0000	0,9962
Alter ^c	1,0000	0,9968	0,9998
Rasse ^c	0,2449	0,0691	0,1297
Ethnizität ^c	0,9958	0,9964	0,9995
Region ^c	0,5475	0,8489	0,8309
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten ^c	0,9941	0,9960	0,9972
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung ^c	0,9960	0,9965	0,9975
Abschluss der Studie ^c	0,0330	0,0244	0,0503
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 ^c	0,9957	0,9999	0,9971
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung ^c	0,9957	0,9999	0,9961
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung ^c	0,9961	0,9975	1,0000
Responderanalyse Psychische Summenskala (MCS), MID $> 4,6$			
Geschlecht ^c	0,9952	0,4984	0,9952
Alter ^c	0,9997	0,9999	1,0000
Rasse ^c	0,6687	0,4850	0,9150
Ethnizität ^c	0,0693	0,9954	0,9982
Region ^c	0,1119	0,1461	0,4270
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten ^c	0,9939	0,6736	0,9963
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung ^c	0,5750	0,9953	0,9968
Abschluss der Studie ^c	0,0071	0,0260	0,0411
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 ^c	0,2790	0,5296	0,9967
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung ^c	0,3021	0,9932	0,9957
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung ^c	0,9951	0,9935	0,9966
Responderanalyse Psychische Summenskala (MCS), MID ≥ 3			
Geschlecht ^c	0,9653	0,6150	0,5637

Alter °	0,9998	0,9999	1,0000
Rasse °	0,4204	0,4534	0,5296
Ethnizität °	0,0562	0,9954	0,9939
Region °	0,2227	0,0833	0,7509
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten °	0,0573	0,8732	0,3834
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung °	0,5425	0,9949	0,9944
Abschluss der Studie °	0,0073	0,0288	0,1181
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 °	0,3752	0,5607	0,5701
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung °	0,5554	0,9928	0,3748
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung °	0,9931	0,9930	0,9962
Responderanalyse Psychische Summenskala (MCS), MID ≥ 5			
Geschlecht °	0,9952	0,7163	0,9952
Alter °	0,9997	0,9999	1,0000
Rasse °	0,6687	0,6280	0,9150
Ethnizität °	0,0693	0,9955	0,9982
Region °	0,1119	0,7106	0,4270
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten °	0,9939	0,9118	0,9963
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung °	0,5750	0,9954	0,9968
Abschluss der Studie °	0,0071	0,0206	0,0411
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 °	0,2790	0,8431	0,9967
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung °	0,3021	0,9957	0,9957
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung °	0,9951	0,9959	0,9966
Responderanalyse Körperliche Funktionsfähigkeit, MID $> 4,3$			
Geschlecht °	0,9996	1,0000	0,9996
Alter °	0,9996	1,0000	0,9999
Rasse °	0,0592	1,0000	1,0000
Ethnizität °	0,9993	1,0000	0,9999
Region °	0,2265	1,0000	1,0000
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten °	0,9993	1,0000	0,9999
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung °	0,9986	1,0000	0,9997
Abschluss der Studie °	0,4542	1,0000	0,9991
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 °	0,9992	1,0000	0,9999
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung °	0,9992	1,0000	1,0000
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung °	0,9994	1,0000	1,0000

Responderanalyse Körperliche Rollenfunktion, MID > 3,4			
Geschlecht °	0,2538	0,9960	0,9970
Alter °	0,9997	0,9998	0,9999
Rasse °	0,8143	0,1314	0,2046
Ethnizität °	0,9947	0,9999	0,9997
Region °	0,0196	0,4908	0,4259
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten °	0,0286	0,9963	0,9999
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung °	0,9963	0,9969	0,9963
Abschluss der Studie °	0,0083	0,3227	0,5663
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 °	0,9938	0,9965	0,9994
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung °	0,5628	0,9951	0,9971
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung °	0,9956	0,9998	0,9992
Responderanalyse Körperliche Schmerzen, MID > 6,2			
Geschlecht °	0,9956	0,9960	0,9964
Alter °	1,0000	0,9999	0,9999
Rasse °	0,0899	0,2276	0,2549
Ethnizität °	0,9939	0,9997	0,9962
Region °	0,1667	0,0811	0,4657
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten °	0,9944	0,9998	0,9959
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung °	0,9952	0,9966	0,9960
Abschluss der Studie °	0,2191	0,9760	0,5308
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 °	0,9949	0,9961	0,9959
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung °	0,9949	0,9954	0,9958
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung °	0,9950	0,9955	0,9956
Responderanalyse Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, MID > 7,2			
Geschlecht °	0,9999	0,9999	0,9962
Alter °	0,9994	0,9964	0,9999
Rasse °	0,6870	0,4473	0,5489
Ethnizität °	0,9995	1,0000	0,9999
Region °	0,9343	0,5963	0,1635
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten °	0,9999	0,9954	0,9999
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung °	0,9991	0,9999	0,9999
Abschluss der Studie °	0,8027	0,1427	0,2584
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 °	0,9999	0,9953	0,9951
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung °	0,9999	0,9958	0,9964

Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung ^c	0,9999	0,9947	0,9949
Responderanalyse Vitalität, MID > 6,2			
Geschlecht ^c	0,9962	0,9994	0,9994
Alter ^c	1,0000	0,9996	0,9994
Rasse ^c	0,1665	1,0000	0,7829
Ethnizität ^c	0,9969	0,9999	0,9996
Region ^c	0,5720	1,0000	0,5033
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten ^c	0,9999	0,9995	0,9992
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung ^c	0,9972	0,9993	0,9992
Abschluss der Studie ^c	0,5949	0,9984	0,1277
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 ^c	1,0000	0,9996	0,9994
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung ^c	0,9957	0,9996	0,9990
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung ^c	0,9999	0,9997	0,9994
Responderanalyse Soziale Funktionsfähigkeit, MID > 6,9			
Geschlecht ^c	1,0000	1,0000	1,0000
Alter ^c	1,0000	1,0000	1,0000
Rasse ^c	1,0000	1,0000	1,0000
Ethnizität ^c	1,0000	1,0000	1,0000
Region ^c	1,0000	1,0000	1,0000
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten ^c	1,0000	1,0000	1,0000
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung ^c	1,0000	1,0000	1,0000
Abschluss der Studie ^c	1,0000	1,0000	1,0000
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 ^c	1,0000	1,0000	1,0000
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung ^c	1,0000	1,0000	1,0000
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung ^c	1,0000	1,0000	1,0000
Responderanalyse Emotionale Rollenfunktion, MID > 4,5			
Geschlecht ^c	0,9996	0,9991	0,9996
Alter ^c	0,9993	1,0000	0,9999
Rasse ^c	0,3813	0,7015	1,0000
Ethnizität ^c	1,0000	0,9996	0,9999
Region ^c	0,8247	0,9986	1,0000
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten ^c	0,9993	0,9997	0,9999
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung ^c	0,9981	0,9996	0,9998
Abschluss der Studie ^c	0,1305	0,9406	0,9996
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 ^c	0,9997	0,9995	0,9998

Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung ^c	0,9970	0,9997	0,9997
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung ^c	0,9980	0,9989	0,9998
Responderanalyse Psychisches Wohlbefinden, MID > 6,2			
Geschlecht ^c	0,9989	0,9997	0,8750
Alter ^c	0,9996	1,0000	1,0000
Rasse ^c	0,7692	0,2329	0,1352
Ethnizität ^c	0,9993	1,0000	0,9999
Region ^c	0,7632	0,3828	0,1447
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten ^c	0,9991	0,9999	0,9999
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung ^c	0,9991	0,1229	0,2158
Abschluss der Studie ^c	0,8735	0,8238	0,7314
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 ^c	0,9991	0,9949	0,9947
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung ^c	0,9990	0,9956	0,8727
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung ^c	0,9993	0,9943	0,9947
Statistisch signifikante Interaktions-p-Werte ($p \leq 0,05$) sind fett markiert. a: Subgruppe für diesen Endpunkt <i>a priori</i> definiert. b: Subgruppe für diesen Endpunkt im Studienbericht <i>post-hoc</i> analysiert. c: Subgruppe für diesen Endpunkt für das hier vorliegende Dossier <i>post-hoc</i> analysiert.			

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Subgruppen dargestellt, die einen statistisch signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$) zeigen.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Veränderung der Lebensqualität anhand des Short Form (36) Health Survey (SF-36) – Responderanalysen“ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$)

APPROACH			
	Placebo N n (%)	Volanesorsen N n (%)	OR [95 % KI] ^b p-Wert
Responderanalyse für Woche 13 ^a			
Patienten mit nicht-fehlenden Werten in der Gesamtpopulation	25	24	
Körperliche Summenskala (PCS), MID > 3,4			
Abschluss der Studie, Interaktions-p-Wert: 0,0133			
Ja:	25 4 (16,0)	16 2 (12,5)	0,58 [0,08; 4,36] p = 0,5960
Nein: Diese Ausprägung des Subgruppenmerkmal wird nicht dargestellt, da sie keinen Patienten in der Placebo-Gruppe enthält.			

Körperliche Summenskala (PCS), MID \geq 3			
<i>Abschluss der Studie, Interaktions-p-Wert: 0,0133</i>			
Ja:	25 4 (16,0)	16 2 (12,5)	0,58 [0,08; 4,36] p = 0,5960
Nein: Diese Ausprägung des Subgruppenmerkmal wird nicht dargestellt, da sie keinen Patienten in der Placebo-Gruppe enthält.			
Körperliche Summenskala (PCS), MID \geq 5			
<i>Abschluss der Studie, Interaktions-p-Wert: 0,0330</i>			
Ja:	25 1 (4,0)	16 2 (12,5)	2,92 [0,18; 47,32] p = 0,4505
Nein: Diese Ausprägung des Subgruppenmerkmal wird nicht dargestellt, da sie keinen Patienten in der Placebo-Gruppe enthält.			
Psychische Summenskala (MCS), MID $>$ 4,6			
<i>Abschluss der Studie, Interaktions-p-Wert: 0,0071</i>			
Ja:	25 4 (16,0)	16 4 (25,0)	1,24 [0,13; 11,96] p = 0,8517
Nein: Diese Ausprägung des Subgruppenmerkmal wird nicht dargestellt, da sie keinen Patienten in der Placebo-Gruppe enthält.			
Psychische Summenskala (MCS), MID \geq 3			
<i>Abschluss der Studie, Interaktions-p-Wert: 0,0073</i>			
Ja:	25 6 (24,0)	16 5 (31,3)	1,16 [0,19; 7,04] p = 0,8708
Nein: Diese Ausprägung des Subgruppenmerkmal wird nicht dargestellt, da sie keinen Patienten in der Placebo-Gruppe enthält.			
Psychische Summenskala (MCS), MID \geq 5			
<i>Abschluss der Studie, Interaktions-p-Wert: 0,0071</i>			
Ja:	25 4 (16,0)	16 4 (25,0)	1,24 [0,13; 11,96] p = 0,8517
Nein: Diese Ausprägung des Subgruppenmerkmal wird nicht dargestellt, da sie keinen Patienten in der Placebo-Gruppe enthält.			
Körperliche Rollenfunktion, MID $>$ 3,4			
<i>Region, Interaktions-p-Wert: 0,0196</i>			
Nordamerika:	12 3 (25,0)	9 2 (22,2)	4,59 [0,00; 8396,32] p = 0,6907
Europa:	12 1 (8,3)	11 1 (9,1)	0,01 [0,00; 55,55] p = 0,3002
Andere: Diese Ausprägung des Subgruppenmerkmals wird nicht dargestellt, da sie in der Placebo-Gruppe nur einen Patienten enthält.			
<i>Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten, Interaktions-p-Wert: 0,0286</i>			
Ja:	10 2 (20,0)	12 1 (8,3)	0,01 [0,00; 5,74] p = 0,1428

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

Nein:	15 2 (13,3)	12 2 (16,7)	4,99 [0,01; 3589,59] p = 0,6320
Abschluss der Studie, Interaktions-p-Wert: 0,0083			
Ja:	25 4 (16,0)	16 1 (6,3)	0,04 [0,00; 3,20] p = 0,1541
Nein: Diese Ausprägung des Subgruppenmerkmal wird nicht dargestellt, da sie keinen Patienten in der Placebo-Gruppe enthält.			
Responderanalyse für Woche 26 ^a			
Patienten mit nicht-fehlenden Werten in der Gesamtpopulation	21	19	
Körperliche Summenskala (PCS), MID > 3,4			
Abschluss der Studie, Interaktions-p-Wert: 0,0244			
Ja:	21 3 (14,3)	16 2 (12,5)	0,29 [0,02; 5,13] p = 0,4021
Nein: Diese Ausprägung des Subgruppenmerkmal wird nicht dargestellt, da sie keinen Patienten in der Placebo-Gruppe enthält.			
Körperliche Summenskala (PCS), MID ≥ 3			
Abschluss der Studie, Interaktions-p-Wert: 0,0216			
Ja:	21 4 (19,0)	16 2 (12,5)	0,28 [0,02; 3,32] p = 0,3123
Nein: Diese Ausprägung des Subgruppenmerkmal wird nicht dargestellt, da sie keinen Patienten in der Placebo-Gruppe enthält.			
Körperliche Summenskala (PCS), MID ≥ 5			
Abschluss der Studie, Interaktions-p-Wert: 0,0244			
Ja:	21 3 (14,3)	16 2 (12,5)	0,29 [0,02; 5,13] p = 0,4021
Nein: Diese Ausprägung des Subgruppenmerkmal wird nicht dargestellt, da sie keinen Patienten in der Placebo-Gruppe enthält.			
Psychische Summenskala (MCS), MID > 4,6			
Abschluss der Studie, Interaktions-p-Wert: 0,0260			
Ja:	21 4 (19,0)	16 6 (37,5)	2,46 [0,45; 13,35] p = 0,2983
Nein: Diese Ausprägung des Subgruppenmerkmal wird nicht dargestellt, da sie keinen Patienten in der Placebo-Gruppe enthält.			
Psychische Summenskala (MCS), MID ≥ 3			
Abschluss der Studie, Interaktions-p-Wert: 0,0288			
Ja:	21 5 (23,8)	16 7 (43,8)	2,81 [0,54; 14,61] p = 0,2194
Nein: Diese Ausprägung des Subgruppenmerkmal wird nicht dargestellt, da sie keinen Patienten in der Placebo-Gruppe enthält.			

Psychische Summenskala (MCS), MID \geq 5			
<i>Abschluss der Studie, Interaktions-p-Wert: 0,0206</i>			
Ja:	21 3 (14,3)	16 6 (37,5)	3,98 [0,60; 26,53] p = 0,1539
Nein: Diese Ausprägung des Subgruppenmerkmal wird nicht dargestellt, da sie keinen Patienten in der Placebo-Gruppe enthält.			
Responderanalyse für Woche 52 ^a			
Patienten mit nicht-fehlenden Werten in der Gesamtpopulation	18	15	
Körperliche Summenskala (PCS), MID > 3,4			
<i>Abschluss der Studie, Interaktions-p-Wert: 0,0275</i>			
Ja:	18 7 (38,9)	12 1 (8,3)	0,01 [0,00; 1,12] p = 0,0557
Nein: Diese Ausprägung des Subgruppenmerkmal wird nicht dargestellt, da sie keinen Patienten in der Placebo-Gruppe enthält.			
Körperliche Summenskala (PCS), MID \geq 3			
<i>Abschluss der Studie, Interaktions-p-Wert: 0,0275</i>			
Ja:	18 7 (38,9)	12 1 (8,3)	0,01 [0,00; 1,12] p = 0,0557
Nein: Diese Ausprägung des Subgruppenmerkmal wird nicht dargestellt, da sie keinen Patienten in der Placebo-Gruppe enthält.			
Psychische Summenskala (MCS), MID > 4,6			
<i>Abschluss der Studie, Interaktions-p-Wert: 0,0411</i>			
Ja:	18 1 (5,6)	12 3 (25,0)	6,59 [0,41; 107,32] p = 0,1851
Nein: Diese Ausprägung des Subgruppenmerkmal wird nicht dargestellt, da sie keinen Patienten in der Placebo-Gruppe enthält.			
Psychische Summenskala (MCS), MID \geq 5			
<i>Abschluss der Studie, Interaktions-p-Wert: 0,0411</i>			
Ja:	18 1 (5,6)	12 3 (25,0)	6,59 [0,41; 107,32] p = 0,1851
Nein: Diese Ausprägung des Subgruppenmerkmal wird nicht dargestellt, da sie keinen Patienten in der Placebo-Gruppe enthält.			
<p>N: Patientenzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation; n: Anzahl der Responder; %: bezogen auf die Anzahl der Patienten mit nicht-fehlenden Wert; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall; NC: Nicht berechenbar</p> <p>a: Die Anzahl der Responder und Nicht-Responder basiert auf den beobachteten Daten. Der prozentuale Anteil bezieht sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe der Subgruppe, die einen nicht-fehlenden Wert hatten.</p> <p>b: Das OR und die dazugehörigen Konfidenzintervalle und p-Werte wurden mittels eines logistischen Regressionsmodells berechnet, das die Behandlung sowie die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung als Faktoren und den log-transformierten Basiswert als Kovariate enthält.</p> <p>Die verschiedenen Subgruppenanalysen waren entweder <i>a priori</i> definiert, im Studienbericht <i>post-hoc</i> analysiert oder für das hier vorliegende Dossier <i>post-hoc</i> analysiert (siehe Tabelle 4-70).</p>			

Wie bei der Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Gesamtpopulation auf Basis von Responderanalysen des SF-36-Fragebogens (Tabelle 4-41) ergeben sich für Subgruppen mit einem statistisch signifikanten Interaktions-p-Wert keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Behandlung mit Volanesorsen im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-71).

4.3.1.3.2.6 Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch oder Tod führten

Für unerwünschte Ereignisse oder unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, ergaben sich keine statistisch signifikanten Interaktions-p-Werte. Für schwere unerwünschte Ereignisse ergab sich ein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert für das Subgruppenmerkmal „Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung“. Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ergaben sich statistisch signifikante Interaktions-p-Werte für die Subgruppenmerkmale „Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung“ und „Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung“ (Tabelle 4-72).

Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten, wurden nicht durchgeführt, da in der Studie APPROACH keine Todesfälle auftraten.

Tabelle 4-72: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse“ – Übersicht Gesamtraten

APPROACH				
Subgruppenmerkmal	Interaktions-p-Wert			
	A	B	C	D
Geschlecht ^c	0,9999	0,9904	0,5127	1,0000
Alter ^c	0,9999	0,9927	0,5428	0,9990
Rasse ^c	1,0000	0,0570	0,0699	1,0000
Ethnizität ^c	0,9960	0,9999	0,7666	0,9998
Region ^c	0,6335	0,0872	0,9430	1,0000
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten ^c	0,9999	0,4625	0,7701	1,0000
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung ^c	0,9999	0,0401	0,0293	0,9983
Abschluss der Studie ^c	0,9976	0,9946	0,9920	0,9994
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 ^c	0,9999	0,7245	0,1627	1,0000
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung ^c	0,9999	0,1094	0,1239	0,9998
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung ^c	0,9999	0,0675	0,0174	0,9999

A: Unerwünschte Ereignisse; B: Schwere unerwünschte Ereignisse; C: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; D: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Statistisch signifikante Interaktions-p-Werte ($p \leq 0,05$) sind fett markiert.

a: Subgruppe für diesen Endpunkt *a priori* definiert.

b: Subgruppe für diesen Endpunkt im Studienbericht *post-hoc* analysiert.

c: Subgruppe für diesen Endpunkt für das hier vorliegende Dossier *post-hoc* analysiert.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Subgruppen dargestellt, die einen statistisch signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$) zeigen.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Subgruppenanalysen „Unerwünschte Ereignisse“ mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert ($p \leq 0,05$)

APPROACH				
	Patienten n (%)	Behandlungseffekt OR [95 % KI] ^a p-Wert	Behandlungseffekt RR [95 % KI] ^a p-Wert	Behandlungseffekt ARD [95 % KI] ^a p-Wert
Schwere unerwünschte Ereignisse				
<i>Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung, Interaktions-p-Wert: 0,0401</i>				
Ja:				
Placebo (N = 6)	2 (33,3)	0,16 [0,01; 2,13] p = 0,1655	0,23 [0,03; 2,08] p = 0,1908	-0,26 [-0,66; 0,15] p = 0,2136
Volanesorsen (N = 13)	1 (7,7)			
Nein:				
Placebo (N = 26)	1 (3,9)	1,31 [0,05; 35,97] p = 0,8740	1,36 [0,06; 29,67] p = 0,8454	-0,04 [-0,25; 0,17] p = 0,7189
Volanesorsen (N = 6)	0 (0,0)			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
<i>Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung, Interaktions-p-Wert: 0,0293</i>				
Ja:				
Placebo (N = 6)	3 (50,0)	0,18 [0,02; 1,56] p = 0,1211	0,31 [0,07; 1,39] p = 0,1248	-0,35 [-0,79; 0,10] p = 0,1278
Volanesorsen (N = 13)	2 (15,4)			
Nein:				
Placebo (N = 26)	2 (7,7)	2,78 [0,14; 55,74] p = 0,5034	2,17 [0,23; 20,16] p = 0,4968	0,09 [-0,23; 0,41] p = 0,5769
Volanesorsen (N = 6)	1 (16,7)			
<i>Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung, Interaktions-p-Wert: 0,0174</i>				
Ja:				
Placebo (N = 4)	3 (75,0)	0,09 [0,01; 1,05] p = 0,0549	0,19 [0,03; 1,27] p = 0,0873	-0,61 [-1,10; -0,11] p = 0,0167
Volanesorsen (N = 7)	1 (14,3)			
Nein:				
Placebo (N = 29)	2 (6,9)	3,59 [0,81; 15,89] p = 0,0922	3,35 [0,74; 15,15] p = 0,1170	0,16 [-0,02; 0,35] p = 0,0888
Volanesorsen (N = 26)	6 (23,1)			

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; ARD: Absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall

a: Bei Vierfeldertafeln mit Ereignissen > 0 , aber ≤ 5 wurde das Peto-OR berechnet, bei Vierfeldertafeln mit Nullzellen wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.

Die verschiedenen Subgruppenanalysen waren entweder *a priori* definiert, im Studienbericht *post-hoc* analysiert oder für das hier vorliegende Dossier *post-hoc* analysiert (siehe Tabelle 4-72).

Für die Subgruppenanalyse „Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung“ mit der Ausprägung „Ja“ ergibt sich für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Volanesorsen (ARD [95 % KI]: -0,61 [-1,10; -0,11], $p = 0,0167$), alle anderen hier dargestellten Ergebnisse zeigen wie auch die Analyse für die Gesamtpopulation (siehe Tabelle 4-44) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-73).

Unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse

Reduktion der Thrombozytenzahl

Für die Reduktion der Thrombozytenzahl („Zweimaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von $< 140.000/\text{mm}^3$ oder einmaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von $< 100.000/\text{mm}^3$ “) ergaben sich keine statistisch signifikanten Interaktions-p-Werte (Tabelle 4-74). Auf eine Subgruppenanalyse für Patienten mit einer Thrombozytenzahl von $< 50.000/\text{mm}^3$ wurde aufgrund der geringen Patientenanzahl mit einem solchen Ereignis verzichtet (Placebo: kein Patient, Volanesorsen: drei Patienten, siehe Tabelle 4-49).

Tabelle 4-74: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse – Reduktion der Thrombozytenzahl“

Subgruppenmerkmal	Interaktions-p-Wert
Zweimaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von $< 140.000/\text{mm}^3$ oder einmaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von $< 100.000/\text{mm}^3$	
Geschlecht ^c	0,4513
Alter ^c	0,4952
Rasse ^c	0,3223
Ethnizität ^c	0,3349
Region ^c	0,8287
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten ^c	0,7871
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung ^c	0,9919
Abschluss der Studie ^c	0,9930
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 ^c	0,8649
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung ^c	0,9690
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung ^c	0,5857

Thrombozytenzahl von < 50.000/mm ³
Auf eine Subgruppenanalyse für Patienten mit einer Thrombozytenzahl von < 50.000/mm ³ wurde aufgrund der geringen Patientenzahl mit einem solchen Ereignis verzichtet (Placebo: kein Patient, Volanesorsen: drei Patienten, siehe Tabelle 4-49).
Statistisch signifikante Interaktions-p-Werte ($p \leq 0,05$) sind fett markiert. a: Subgruppe für diesen Endpunkt <i>a priori</i> definiert. b: Subgruppe für diesen Endpunkt im Studienbericht <i>post-hoc</i> analysiert. c: Subgruppe für diesen Endpunkt für das hier vorliegende Dossier <i>post-hoc</i> analysiert.

Da keine statistisch signifikanten Interaktions-p-Werte vorliegen, werden keine weiteren Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Reduktion der Thrombozytenzahl dargestellt.

Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle

Für lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle ergaben sich keine statistisch signifikanten Interaktions-p-Werte (Tabelle 4-75).

Tabelle 4-75: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse – Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle“

Subgruppenmerkmal	Interaktions-p-Wert
Geschlecht ^c	0,9999
Alter ^c	1,0000
Rasse ^c	0,9999
Ethnizität ^c	0,9997
Region ^c	1,0000
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten ^c	0,9998
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung ^c	0,9998
Abschluss der Studie ^c	1,0000
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 ^c	1,0000
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung ^c	0,9999
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung ^c	1,0000
Statistisch signifikante Interaktions-p-Werte ($p \leq 0,05$) sind fett markiert. a: Subgruppe für diesen Endpunkt <i>a priori</i> definiert. b: Subgruppe für diesen Endpunkt im Studienbericht <i>post-hoc</i> analysiert. c: Subgruppe für diesen Endpunkt für das hier vorliegende Dossier <i>post-hoc</i> analysiert.	

Da keine statistisch signifikanten Interaktions-p-Werte vorliegen, werden keine weiteren Ergebnisse der Subgruppenanalysen für lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle dargestellt.

Grippeähnliche Reaktionen

Auf eine Subgruppenanalyse für Patienten mit grippeähnlichen Reaktionen wurde aufgrund der geringen Patientenzahl mit einem solchen Ereignis verzichtet (Placebo: kein Patient, Volanesorsen: zwei Patienten, siehe Tabelle 4-52).

Blutungen

Für Blutungen ergaben sich keine statistisch signifikanten Interaktions-p-Werte (Tabelle 4-76).

Tabelle 4-76: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse – Blutungen“

Subgruppenmerkmal	Interaktions-p-Wert
Geschlecht ^c	0,5744
Alter ^c	0,9926
Rasse ^c	0,7813
Ethnizität ^c	0,9927
Region ^c	0,9695
Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten ^c	0,3145
Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung ^c	0,4784
Abschluss der Studie ^c	0,9927
Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 ^c	0,8545
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung ^c	0,9179
Multiple (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung ^c	0,6921
Statistisch signifikante Interaktions-p-Werte ($p \leq 0,05$) sind fett markiert. a: Subgruppe für diesen Endpunkt <i>a priori</i> definiert. b: Subgruppe für diesen Endpunkt im Studienbericht <i>post-hoc</i> analysiert. c: Subgruppe für diesen Endpunkt für das hier vorliegende Dossier <i>post-hoc</i> analysiert.	

Da keine statistisch signifikanten Interaktions-p-Werte vorliegen, werden keine weiteren Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Blutungen dargestellt.

4.3.1.3.2.7 Meta-Analysen der Subgruppenanalysen

Die Darstellung des Zusatznutzens des Orphan Drugs Volanesorsen erfolgt anhand der pivotalen RCT-Studie APPROACH. Ergänzend wurde die RCT-Studie COMPASS sowie die offene, einarmige Langzeitstudie APPROACH OLE dargestellt. Da diese Studien aus medizinischen und methodischen Gründen nicht ausreichend miteinander vergleichbar sind, wurde eine Zusammenfassung der Ergebnisse als nicht sinnvoll erachtet und dementsprechend keine Meta-Analyse durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

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.

Im Folgenden werden für jeden Endpunkt die Einzelergebnisse aus der pivotalen Studie APPROACH dargestellt. In dieser doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen Studie wurde in zwei parallelen Behandlungsgruppen die Wirksamkeit und Sicherheit von Volanesorsen im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit FCS untersucht. Bei dieser Studie mussten die Patienten entsprechend der SmPC [1-3] eine fettarme Diät von ≤ 20 g Fett pro Tag einhalten und Alkohol vermeiden und wurden zudem in beiden Studienarmen im Bedarfsfall symptomatisch behandelt (Best-Supportive-Care). Neben der diätstabilisierenden Run-in-Phase von mindestens sechs Wochen zu Beginn der Studie wurde die Einhaltung der Einschränkungen bezüglich Diät und Alkohol durch regelmäßige Beratungsgespräche während der gesamten Studiendauer unterstützt.

Die in diesem Dossier dargestellten Auswertungen zeigen den positiven Effekt und Nutzen von Volanesorsen bei der Behandlung von Patienten mit FCS. Für jeden Patienten wurden die drei Dimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit erfasst. Die Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheit erhoben, es kam jedoch in der Studie APPROACH oder dem weiteren Studienprogramm mit Volanesorsen zu keinen Todesfällen. Nachfolgend werden die Ergebnisse dieser Studie zusammenfassend dargestellt.

Zusammenfassung der Ergebnisse zur Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte

Triglyzeride sind nicht nur ein wichtiges diagnostisches Merkmal, sondern auch Teil des klinischen Erscheinungsbildes von FCS. In der Fachliteratur und den Behandlungsempfehlungen wird allgemein anerkannt, dass die Senkung der Triglyzeridwerte im Blutplasma das vorrangige Ziel im Management von FCS-Patienten ist [6-19]. Die durch die stark erhöhten Triglyzeridwerte und die Chylomikronämie bedingten akuten Folgeerkrankungen sowie Langzeitkomplikationen [8, 20-22] beeinträchtigen in massiver Weise den Alltag betroffener FCS-Patienten [7, 18, 22, 23, 25-31]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass FCS-Patienten ein höheres Risiko einer akuten Pankreatitis haben als Patienten mit moderat erhöhten oder gar normalen Triglyzeridwerten [32]. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass mit höheren Triglyzeridwerten auch das Risiko für eine akute Pankreatitis [22, 25, 33-38] sowie das Ausmaß an Folgekomplikationen und die Sterblichkeit [18, 22, 24, 39] steigt. Diese Studien unterstreichen den Stellenwert, den die Reduktion der Triglyzeridwerte für die Behandlung von FCS-Patienten hat.

Mit der Studie APPROACH konnte gezeigt werden, dass Volanesorsen zu einer langfristigen Reduktion der Nüchtern-Triglyzeridwerte führt. Dies war sowohl auf Ebene der prozentualen Reduktion (Monat 3 – Differenz LS Mean [95 % KI]: -94,1 [-121,7; -66,6], $p < 0,0001$; Monat 6 – Differenz LS Mean [95 % KI]: -77,8 [-106,4; -49,1], $p < 0,0001$; Monat 12 – Differenz LS Mean [95 % KI]: -49,1 [-94,7; -3,5], $p = 0,0347$) als auch auf Ebene der absoluten Reduktion (Monat 3 – Differenz LS Mean [95 % KI]: -1804 [-2306; -1302], $p < 0,0001$; Monat 6 – Differenz LS Mean [95 % KI]: -1604 [-2045; -1163], $p < 0,0001$; Monat 12 – Differenz LS Mean [95 % KI]: -1025 [-1932; -118], $p = 0,0268$) der Fall.

Für den Monat 3 und 6 sind diese Ergebnisse zudem auf Basis des Hedges' g von klinischer, quantifizierbarer Relevanz (prozentuale Veränderung Monat 3 – Hedges' g [95 % KI]: -1,49 [-2,04; -0,94]; prozentuale Veränderung Monat 6 – Hedges' g [95 % KI]: -1,02 [-1,53; -0,51]; absolute Veränderung Monat 3 – Hedges' g [95 % KI]: -1,57 [-2,12; -1,01]; absolute Veränderung Monat 6 – Hedges' g [95 % KI]: -1,45 [-1,99; -0,90]).

Die scheinbare Abnahme der Wirksamkeit insbesondere für den Monat 12 ist wahrscheinlich auf Patienten zurückzuführen, bei denen die Dosierungsfrequenz angepasst wurde, bzw. auf Patienten, die zwar aus der Studie ausgeschieden, aber deren Messwerte dennoch in die Analyse eingeflossen sind.

Darüber hinaus weisen auch alle durchgeführten Responderanalysen einen statistisch signifikanten Vorteil bei dem adjustierten OR für die mit Volanesorsen behandelten Patienten auf. Diese Ergebnisse bestätigen damit den mittels der standardisierten Mittelwertdifferenz aufgezeigten klinisch relevanten Effekt bei der prozentualen und absoluten Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte zu Monat 3 und Monat 6. Außerdem ergeben die Responderanalysen auch einen klinisch relevanten Vorteil für Volanesorsen bei der Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte für den Monat 12 und unterstreichen so die langfristige Wirksamkeit des Arzneimittels.

Zusammenfassend zeigt die Studie APPROACH eine langfristige, klinisch relevante Reduktion der Nüchtern-Triglyzeridwerte bei mit Volanesorsen behandelten Patienten, die über die gesamte Studiendauer hinweg zu beobachten ist. Darüber hinaus ist anzumerken, dass Patienten trotz der langen diätstabilisierenden Run-in-Phase von mindestens sechs Wochen zu Beginn der Studie weiterhin stark erhöhte Triglyzeridwerte aufwiesen. Auch eine in der Krankengeschichte eines Großteils dieser Patienten dokumentierte vorhergehende Behandlung mit verschiedenen lipidsenkenden Therapien konnte diesen extrem hohen Triglyzeridwerten nicht entgegenwirken. Im Gegensatz zur Volanesorsen-Gruppe blieben diese Werte für Patienten der Placebo-Gruppe über den gesamten Studienverlauf hinweg konstant auf diesem stark erhöhten Niveau. Dies unterstreicht, dass eine Diät allein keine effiziente Maßnahme zur Behandlung von FCS-Patienten darstellt.

Zusammenfassung der Ergebnisse zur Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen

In der Studie APPROACH konnte kein Unterschied beim Durchschnitt der maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Behandlungsphase

festgestellt werden ($p = 0,8959$). Die Behandlung mit Volanesorsen hatte jedoch einen tendenziell positiven Effekt auf Patienten, die während des Screenings und der ersten Studienwoche abdominale Schmerzen hatten. Hier konnte zwar in einer prä-spezifizierten Analyse mittels NOCB-Imputation kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (Differenz LS Mean [95 % KI: -0,57 [-1,21; 0,07], $p = 0,0774$); eine *post-hoc* durchgeführte Analyse mittels Null-Imputation zeigte aber einen statistisch signifikanten Effekt auf den Durchschnitt der maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Behandlungsphase in diesem Patientenkollektiv (Differenz LS Mean [95 % KI]: -0,95 [-1,75; -0,16], $p = 0,0227$). Gemessen an der standardisierten Mittelwertdifferenz war dieser Effekt jedoch nicht quantifizierbar (Hedges' g [95 % KI]: -0,69 [-1,69; 0,32]).

Darüber hinaus zeigte Volanesorsen für Patienten, die während des Screenings und der ersten Studienwoche abdominale Schmerzen hatten, einen vorteilhaften Trend zu späteren Zeitpunkten bei der Reduktion in der Häufigkeit abdominaler Schmerzen unabhängig von deren Intensität, sowie eine Reduktion in der Häufigkeit moderater bis schwerwiegender Schmerzen bereits ab Monat 4 der Behandlung. Ein solch positiver Trend für Volanesorsen wurde auch für die größte Intensität abdominaler Schmerzen festgestellt.

Zusammenfassung der Ergebnisse zur Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden

Während vor Behandlungsbeginn insgesamt 13 Patienten (39,4 %) in der Volanesorsen-Gruppe 30 Ereignisse einer unabhängig bestätigten akuten Pankreatitis hatten, war dies für zehn Patienten (30,3 %) der Placebo-Gruppe mit 23 Ereignissen der Fall. In der Behandlungsphase zeigte dagegen nur ein Volanesorsen-behandelter Patient ein Ereignis im Vergleich zu drei Patienten der Placebo-Gruppe mit insgesamt vier Ereignissen. Dieser Vorteil für Volanesorsen ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,6132$). Auch für den Vergleich der jährlichen Rate unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden während der Behandlungsphase ergab sich kein statistischer Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ($p = 0,8440$). Bei dieser Bewertung ist zu beachten, dass die Studie APPROACH nicht darauf gepowert war, solche Effekte darzustellen.

In einer *post-hoc* durchgeführten und im Studienbericht dargestellten Analyse wurden diejenigen Patienten betrachtet, die multiple (≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden innerhalb von fünf Jahren vor der ersten Dosierung hatten. Die hier eingeschlossenen Patienten weisen im Vergleich zur Gesamtpopulation womöglich eine größere Wahrscheinlichkeit auf, im Krankheitsverlauf, aber auch im Verlauf der Studie ein weiteres Ereignis einer akuten Pankreatitis zu zeigen [5, 40]. Diese Patienten stellen daher eine spezifische Risikogruppe für wiederholt auftretende akute Pankreatitiden dar und sind deshalb von besonderer klinischer Relevanz, zumal eine permanente Schädigung der Bauchspeicheldrüse wie beispielsweise eine chronische Pankreatitis bereits durch einen einzelnen Pankreatitis-Schub ausgelöst werden kann [41-43]. Bei dieser Analyse konnte eine statistisch signifikante Reduktion in der Anzahl behandlungsassoziierter Ereignisse unter Volanesorsen im Vergleich zu Placebo festgestellt werden ($p = 0,0242$). Dabei ist

festzuhalten, dass im Gegensatz zur Placebo-Gruppe keiner der Volanesorsen-behandelten Patienten in diesem Patientenkollektiv eine unabhängig bestätigte akute Pankreatitis während der Behandlungsphase oder danach erlitt. Darüber hinaus zeigte sich für die Gesamtpopulation ein positiver Trend bei der Reduktion akuter Pankreatitiden bei mit Volanesorsen behandelten Patienten.

Zusammenfassung der Ergebnisse zur Veränderung des Gesundheitszustands

Bei dem Vergleich der zwei Behandlungsgruppen ergaben sich bei der Betrachtung des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für die späteren Zeitpunkte zeigte sich jedoch eine Tendenz zur Verbesserung des Gesundheitszustands bei mit Volanesorsen behandelten Patienten. Dabei ist zu beachten, dass die FCS-Patienten in der Studie APPROACH ungewöhnlich hohe Basiswerte für die VAS zeigten, was auf die Bewältigungsstrategien dieser Patienten im Umgang mit ihrer Erkrankung zurückzuführen sein könnte.

Zusammenfassung der Ergebnisse zur Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen konnte für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 nicht festgestellt werden. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist jedoch grundsätzlich zu beachten, dass generische Fragebögen wie der SF-36 nicht unbedingt die für die betroffene Patientenpopulation relevante Problematik abbilden und dementsprechend unter Umständen auch nicht sensitiv genug sind, um eine therapiebedingte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in dieser Patientenpopulation zu erfassen. Wie schon für die VAS des EQ-5D erwähnt, zeigten Patienten in der Studie APPROACH ungewöhnlich hohe Basiswerte für die Domänen des SF-36, was auf die Bewältigungsstrategien dieser Patienten im Umgang mit ihrer Erkrankung zurückzuführen sein könnte.

Ergebnisse der retrospektiven Analyse ReFOCUS auf Basis von patientenberichteten Fragebögen konnten zeigen, dass die Behandlung mit Volanesorsen zu einer Verbesserung physischer, psychischer und kognitiver Symptome und damit verschiedener Aspekte der Lebensqualität von FCS-Patienten geführt hat. Darüber hinaus führte Volanesorsen auch zu einer Reduktion der Auswirkungen von FCS auf das persönliche, soziale und berufliche Leben dieser Patienten [45].

Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse

Bei der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schweren unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Studie APPROACH beobachtet. Die meisten unerwünschten Ereignisse waren darüber hinaus von leichter oder moderater Ausprägung, was auch von Bedeutung ist, wenn man den Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die unerwünschten Ereignisse beurteilt, die potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung stehen. Von den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wurden nur zwei Ereignisse einer Thrombozytopenie als mit Volanesorsen zusammenhängend klassifiziert.

In der Volanesorsen-Gruppe war der Anteil an Patienten, bei denen unerwünschte Ereignisse zum Therapieabbruch führten, in statistisch signifikanter Weise höher als bei Patienten unter Placebo (RR [95 % KI]: 19,00 [1,15; 313,45], $p = 0,0395$). Dabei hatten zwei Patienten eine als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis klassifizierte Thrombozytopenie, drei weitere Patienten beendeten die Behandlung aufgrund eines nicht-schwerwiegenden Abfalls der Thrombozytenzahl. Die anderen Patienten brachen die Therapie aufgrund allgemeiner Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort oder aufgrund von Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ab. Anzumerken ist, dass es nach der Einführung eines intensiveren Monitorings der Thrombozytenzahl weder zu einem Abfall der Thrombozyten von $< 50.000/\text{mm}^3$ noch zu einem mit Thrombozyten assoziierten Therapieabbruch in der Studie APPROACH kam. Bei der Betrachtung der Patienten mit einem zweimaligen Auftreten einer Thrombozytenzahl von $< 140.000/\text{mm}^3$ oder einem einmaligen Auftreten einer Thrombozytenzahl von $< 100.000/\text{mm}^3$ wurde zwar ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt (RR [95 % KI]: 2,84 [1,49; 5,42], $p = 0,0016$), der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für eine Thrombozytenzahl von $< 50.000/\text{mm}^3$ (AESI) war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,1852$). Darüber hinaus konnte kein statistisch signifikanter Unterschied bei unerwünschten Ereignissen einer Blutung zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden, und es kam zu keinen starken oder schweren Blutungen. Zudem zeigte sich, dass ein Abfall in der Thrombozytenzahl reversibel ist und sich mittels einer Unterbrechung der Behandlung gut kontrollieren lässt [5, 46]. Dem von der EMA und der Europäischen Kommission genehmigten Risk-Management-Plan für Volanesorsen [47] ist zu entnehmen, dass trotz umfassender Untersuchungen kein endgültiger kausaler Mechanismus für die Abnahme der Thrombozytenzahl unter der Behandlung mit Volanesorsen identifiziert werden konnte. Außerdem weisen FCS-Patienten erhebliche asymptomatische Schwankungen in ihrer Thrombozytenzahl auf [48] und könnten daher allein auf Basis ihrer Erkrankung einem höheren Risiko einer Thrombozytopenie ausgesetzt sein [47].

Es wurden keine Todesfälle in der Studie APPROACH oder dem weiteren Studienprogramm mit Volanesorsen berichtet. Ebenso kam es zu keinen schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (MACE).

Bei der Betrachtung weiterer unerwünschter Ereignisse, die in der Studie APPROACH auftraten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei den lokalen Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle (RR [95 % KI]: 41,00 [2,58; 650,54], $p = 0,0085$), nicht jedoch bei den grippeähnlichen Reaktionen (RR [95 % KI]: 5,00 [0,25; 100,26], $p = 0,2928$). Dabei ist festzustellen, dass diese als Unverträglichkeit eingeordneten Ereignisse zu den bekannten Nebenwirkungen bei der subkutanen Applikation von Antisense-Oligonukleotiden (ASO) zählen, jedoch überwiegend von leichter Ausprägung waren. Der prozentuale Anteil der Volanesorsen-haltigen Injektionen, die zu lokalen Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle führte, war mit 11,8 % gering.

Zusammenfassend wird das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Volanesorsen als ausgewogen für die Behandlung von Patienten mit FCS bewertet. Der wesentliche

Sicherheitsaspekt betrifft Thrombozytopenien, die jedoch durch entsprechend regelmäßige Labortests effektiv detektiert werden können und darüber hinaus durch ein Pausieren der Behandlung reversibel sind [5]. Die SmPC [1-3] sowie der von der EMA und der Europäischen Kommission genehmigte Risk-Management-Plan [47] enthalten entsprechende Handlungsanweisungen [46].

Subgruppenanalysen

Bei der Analyse der Subgruppen konnten keine endpunktübergreifenden systematischen Effektmodifikationen festgestellt werden. Daher wird hier auf eine detaillierte Zusammenfassung der Ergebnisse aus diesen Subgruppenanalysen verzichtet.

Zusammenfassung

Insgesamt handelt es sich bei Volanesorsen um ein wirksames Arzneimittel, das klinische relevante Verbesserungen auf Ebene patientenrelevanter Endpunkte der Dimension Morbidität zeigt. Darüber hinaus weist Volanesorsen ein ausgewogenes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil auf. In Verbindung mit dem großen therapeutischen Bedarf bei der Behandlung des schwerwiegenden und sehr seltenen FCS, für das es bisher keine zugelassenen Arzneimittel gab, begründet sich so eine positive Nutzen-Risiko-Bewertung sowie der für das zu bewertende Arzneimittel Volanesorsen (Waylivra®) beanspruchte Zusatznutzen.

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 wurde kein indirekter Vergleich 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 wurde kein indirekter Vergleich 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 4-77: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-78: 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.		
Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

Tabelle 4-79: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.	

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 4-80: 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>
Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurde kein indirekter Vergleich 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 4-81: 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 wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.	

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Es wurde kein indirekter Vergleich 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 wurde kein indirekter Vergleich 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 4-82: 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>
Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.						

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 4-83: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.	

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 4-84: 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>
Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

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

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

In der nachfolgenden Tabelle werden Studien des pharmazeutischen Unternehmers benannt, die nicht in den Studienpool in Abschnitt 4.3.1.1.4 aufgenommen wurden, die aber die Zulassung unterstützende Studien darstellen und teilweise oder vollständig im Anwendungsgebiet FCS durchgeführt wurden (Tabelle 4-85).

Tabelle 4-85: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers zur Darstellung weiterer Untersuchungen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
ISIS 304801-CS2	Ja – supportive Studie	Ja	Abgeschlossen	Behandlungsdauer: 13 Wochen	Volanesorsen, Placebo
ISIS 304801-CS7 (APPROACH OLE)	Ja – supportive Studie	Ja	Laufend, Rekrutierung abgeschlossen	Behandlungsdauer: 52 Wochen	Volanesorsen
ISIS 304801-CS16 (COMPASS)	Ja – supportive Studie	Ja	Abgeschlossen	Behandlungsdauer: 26 Wochen	Volanesorsen, Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-85 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 in Tabelle 4-85 gelisteten Informationen bilden den Studienstatus zum 07.06.2019 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-85 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-86: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ISIS 304801-CS2	Die Studie ISIS 304801-CS2 ist eine Phase II-Studie, deren primäres Ziel die Evaluierung der Pharmakodynamik von Volanesorsen war. Durchgeführt wurde diese Studie mit 89 Patienten mit schwerer oder unkontrollierter Hypertriglyzeridämie. Zusätzlich zu diesen 89 Patienten wurden drei Patienten mit FCS untersucht, die alle mit Volanesorsen behandelt, also nicht kontrolliert wurden. Zudem wird die Behandlungsphase mit nur 13 Wochen als zu kurz für die Bewertung von FCS als chronische genetisch bedingte Erkrankung im Sinne der Nutzenbewertung erachtet. Daher sind die Einschlusskriterien E1 (Patientenpopulation, siehe Tabelle 4-3) und, für FCS-Patienten, E4 (Studiendesign, siehe Tabelle 4-3) nicht erfüllt.

Die weiteren in Tabelle 4-85 genannten Studien COMPASS und APPROACH OLE werden nachfolgend dargestellt.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die Nutzenbewertung von Volanesorsen basiert auf der die Zulassung begründenden pivotalen Studie APPROACH, einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen Studie im Parallelgruppendesign. Darüber hinaus werden in diesem Abschnitt ergänzend die supportiven Studien COMPASS und APPROACH OLE dargestellt.

Um die Vollständigkeit des Studienpools für weitere Untersuchungen sicherzustellen, wurde eine bibliographische Literaturrecherche nach Studien mit Volanesorsen als Prüfintervention im Anwendungsgebiet FCS durchgeführt.

Die bibliographische Literaturrecherche wurde am 07.06.2019 durchgeführt und liegt damit den Anforderungen entsprechend nicht länger als 3 Monate vor Einreichung des hier vorliegenden Dossiers zurück.

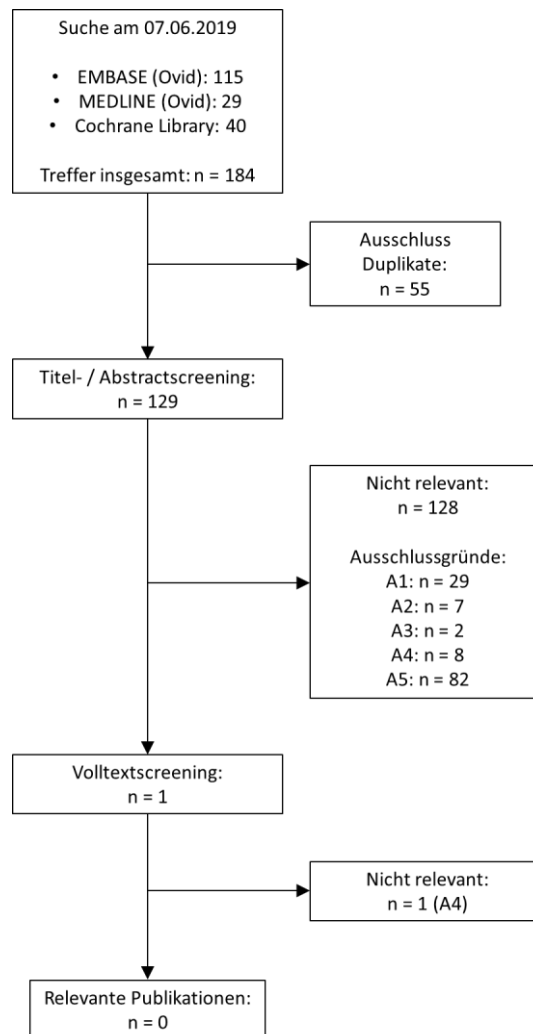


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

In den durchsuchten Datenbanken (Anhang 4-A) konnten insgesamt 184 Treffer erzielt werden. Nach Ausschluss von 55 Dubletten und nicht relevanter Treffer anhand der in Tabelle 4-5 und Tabelle 4-6 definierten Ein- und Ausschlusskriterien verblieben keine relevanten Treffer (Abbildung 4-3).

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-85) 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 4-87: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen 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)
ISIS 304801-CS16 (COMPASS)	clinicaltrials.gov [82] EU-CTR [83] WHO ICTRP [84, 85] PharmNet.Bund [86]	Ja	Ja, die in dieser Recherche identifizierten Treffer erfüllen jedoch nicht das Einschlusskriterium E5 (Publikationstyp, siehe Tabelle 4-5).	Abgeschlossen
ISIS 304801-CS7 (APPROACH OLE)	clinicaltrials.gov [87] EU-CTR [88] WHO ICTRP [89, 90] PharmNet.Bund [91]	Ja	Nein	Laufend, Rekrutierung abgeschlossen

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-87 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 in Tabelle 4-87 gelisteten Informationen stammen aus einer Recherche vom 07.06.2019.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3) 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 4-88: Studienpool – Weitere Untersuchungen 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])	Register-eintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
ISIS 304801-CS16 (COMPASS)	Ja – supportive Studie	Ja	Nein	Ja [92]	Ja [82-86]	Nein
nicht-kontrolliert, einarmig						
ISIS 304801-CS7 (APPROACH OLE)	Ja – supportive Studie	Ja	Nein	Ja [93]	Ja [87-91]	Nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-89: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/crossover 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
COMPASS	Phase III, RCT, doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert, multizentrisch im Parallelgruppendesign	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene Patienten (männlich und weiblich, ≥ 18 Jahre) • Nüchtern-Triglyzeridwerte ≥ 500 mg/dL beim Screening und bei der qualifizierenden Untersuchung • Einhaltung der <i>National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Therapeutic Lifestyle Changes</i> (NCEP ATP III TLC)-Diät oder einer ähnlichen Diät zusammen mit einem Gewichtsmanagement während der Studie 	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo (n = 38, davon FCS n = 2) • Volanesorsen (n = 76, davon FCS n = 5) 	<ul style="list-style-type: none"> • Screening und Stabilisierung der Diät: bis zu acht Wochen • Behandlung: 26 Wochen • Nachbeobachtung: 13 Wochen 	<ul style="list-style-type: none"> • Ort: USA (21 Zentren), Kanada (5), Frankreich (4), Deutschland (3), Niederlande (3), UK (2) • Zeitraum: 02/2015 – 01/2017 Einschluss des ersten Patienten: 02/2015 Studienabschluss des letzten Patienten: 01/2017 	<ul style="list-style-type: none"> • Primärer Endpunkt: Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte (Monat 3) • Sekundäre Endpunkte: Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte (Monat 6) Sicherheit (unerwünschte und schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche oder Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse, unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/crossover 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
APPROACH OLE	Phase III, Langzeitstudie, offen, einarmig, multizentrisch	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene Patienten (männlich und weiblich, ≥ 18 Jahre) • Zufriedenstellender Abschluss der Indexstudien APPROACH (Gruppe 1) oder COMPASS (Gruppe 2) • Gruppen 2 und 3 (nicht in einer Indexstudie gewesen): Krankengeschichte: Chylomikronämie (trübes Serum oder Nüchtern-Triglyzeridwerte von ≥ 880 mg/dL); diagnostiziertes FCS (Genmutation) • Gruppen 2 und 3: Nüchtern-Triglyzeridwerte ≥ 750 mg/dL beim Screening für die Studie COMPASS (Gruppe 2) bzw. für die Studie APPROACH OLE (Gruppe 3) 	<p>Zum Zeitpunkt des Datenschnitts in die Studie eingeschlossene Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datenschnitt vom 06.01.2017: Volanesorsen (n = 29) • Datenschnitt vom 20.06.2018: Volanesorsen (n = 68) 	<ul style="list-style-type: none"> • Screening, Qualifikationsphase und Stabilisierung der Diät: bis zu acht Wochen • Behandlung: 52 Wochen • Nachbeobachtung: 13 Wochen • Alternativ zur Nachbeobachtung: eine 52-wöchige Verlängerung der Behandlungsphase bzw. Eintritt in ein <i>Expanded Access Program</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Ort:</i> USA (5 Zentren), Kanada (4), UK (3), Spanien (3), Frankreich (1), Italien (1), Niederlande (1), Südafrika (1) • <i>Zeitraum:</i> Einschluss des ersten Patienten: 12/2015 (laufende Studie) 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Wirksamkeitsendpunkte:</i> Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte Häufigkeit und Schwere patientenberichteter abdominaler Schmerzen Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden Veränderung des Gesundheitszustands anhand der EQ-5D-VAS Veränderung der Lebensqualität anhand des SF-36 • <i>Sicherheitsendpunkte:</i> Unerwünschte und schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche oder Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse, unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-90: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Placebo	Volanesorsen	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
COMPASS	Placebo, eine Fertigspritze à 1,5 mL wöchentlich + Einhaltung einer Diät und Einschränkung des Alkoholkonsums Nach Woche 13: Reduktion der wöchentlichen auf eine zweiwöchentliche Dosierung (Ausnahme: Patienten, die bis zum 27.05.2016 bereits ≥ 5 Monate behandelt worden waren)	285 mg Volanesorsen, eine Fertigspritze à 1,5 mL 200 mg/mL Volanesorsen-Natrium, d.h. 300 mg Volanesorsen-Natrium wöchentlich + Einhaltung einer Diät und Einschränkung des Alkoholkonsums	Run-in-Phase: Stabilisierung der Diät für mindestens sechs Wochen
Studie	Volanesorsen		<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
APPROACH OLE	285 mg Volanesorsen, eine Fertigspritze à 1,5 mL 200 mg/mL Volanesorsen-Natrium, d.h. 300 mg Volanesorsen-Natrium wöchentlich + Einhaltung einer Diät und Verzicht auf Alkohol Patienten, die aus Gründen der Sicherheit oder Verträglichkeit eine reduzierte Dosierung oder Dosierungsfrequenz in der Indexstudie (APPROACH, COMPASS) erhielten, wurden weiterhin dementsprechend behandelt; Ausnahme: Patienten, die in der Indexstudie COMPASS eine reduzierte Dosierung oder Dosierungsfrequenz nach Woche 13 erhielten, können wöchentlich behandelt werden Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Reduktion der Dosis oder temporäre Unterbrechung der Dosierung bei abfallender Thrombozytenzahl		Run-in-Phase: Stabilisierung der Diät für mindestens sechs Wochen bei Patienten der Gruppe 3 (FCS-Patienten, die nicht an einer Indexstudie [APPROACH, COMPASS] teilgenommen haben)

Tabelle 4-91: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

COMPASS			
Merkmal	Placebo (N = 38)	Volanesorsen (N = 75)	Gesamt (N = 113)
Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	53 (10)	50 (10)	51 (10)
Altersgruppe [n (%)]			
18–65 Jahre	34 (89,5)	67 (89,3)	101 (89,4)
≥ 65 Jahre	4 (10,5)	8 (10,7)	12 (10,6)
Geschlecht [n (%)]			
männlich	30 (78,9)	56 (74,7)	86 (76,1)
weiblich	8 (21,1)	19 (25,3)	27 (23,9)
Ethnizität [n (%)]			
hispanisch oder Latino	1 (2,6)	1 (1,3)	2 (1,8)
nicht hispanisch oder Latino	37 (97,4)	74 (98,7)	111 (98,2)
Rasse [n (%)]			
weiß	33 (86,8)	72 (96,0)	105 (92,9)
schwarz oder Afro-Amerikanisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
asiatisch	3 (7,9)	1 (1,3)	4 (3,5)
Ureinwohner Nordamerikas oder Indigene aus Alaska	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,9)
Indigene aus Hawaii oder Einwohner anderer pazifischer Inseln	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
andere Rasse	1 (2,6)	1 (1,3)	2 (1,8)
multipler Abstammung	1 (2,6)	0 (0,0)	1 (0,9)
BMI (kg/m ²) Mittelwert (SD)	30,3 (4,4)	31,6 (5,7)	31,2 (5,3)
N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; %: bezogen auf N; SD: Standardabweichung			
APPROACH OLE (Datenschnitt 06.01.2017)			
Merkmal	Behand- lungsnaiv (N = 18)	CS6- Volanesorsen (N = 11)	Gesamt (N = 29)
Alter bei der informierten Einwilligung (Jahre) Mittelwert (SD)	49 (15)	47 (15)	48 (15)
Altersgruppe [n (%)]			
18–65 Jahre	15 (83,3)	9 (81,8)	24 (82,8)
≥ 65 Jahre	3 (16,7)	2 (18,2)	5 (17,2)
Geschlecht [n (%)]			
weiblich	12 (66,7)	5 (45,5)	17 (58,6)
männlich	6 (33,3)	6 (54,5)	12 (41,4)
Ethnizität [n (%)]			
hispanisch oder Latino	2 (11,1)	0 (0,0)	2 (6,9)

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

nicht hispanisch oder Latino	16 (88,9)	11 (100,0)	27 (93,1)
Rasse [n (%)]			
weiß	16 (88,9)	8 (72,7)	24 (82,8)
schwarz oder Afro-Amerikanisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
asiatisch	2 (11,1)	3 (27,3)	5 (17,2)
Ureinwohner Nordamerikas oder Indigene aus Alaska	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Indigene aus Hawaii oder Einwohner anderer pazifischer Inseln	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
andere Rasse	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
BMI (kg/m ²) [Tag 1 dieser Studie]			
n	16	11	27
Mittelwert (SD)	23,3 (3,8)	22,7 (4,5)	23,0 (4,0)
durch Gensequenzierung bestätigte Typ 1-Hyperlipoproteinämie-auslösende Genmutationen [n (%)]			
gesamt (bezogen auf N), davon	16 (88,9)	9 (81,8)	25 (86,2)
<i>LPL</i>	15 (93,8)	5 (55,6)	20 (80,0)
<i>APOA5</i>	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (4,0)
<i>GPIHBP1</i>	2 (12,5)	3 (33,3)	5 (20,0)
<i>APOC2</i>	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (4,0)
LPL-Aktivität im Post-Heparinplasma ≤ 20 % der normalen Laborwerte [n (%)]			
ja	8 (44,4)	5 (45,5)	13 (44,8)
nein	9 (50,0)	4 (36,4)	13 (44,8)
fehlender Wert	1 (5,6)	2 (18,2)	3 (10,3)

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Full Analysis Set*); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; %: bezogen auf N; SD: Standardabweichung

APPROACH OLE (Datenschnitt 20.06.2018)

Merkmal	Behandlungsnaiv (N = 51)	CS6-Volanesorsen (N = 14)	CS16-Volanesorsen (N = 3)	Gesamt (N = 68)
Alter bei der informierten Einwilligung (Jahre)				
Mittelwert (SD)	47 (14)	48 (14)	48 (11)	47 (13)
Altersgruppe [n (%)]				
18–65 Jahre	47 (92,2)	12 (85,7)	3 (100,0)	62 (91,2)
≥ 65 Jahre	4 (7,8)	2 (14,3)	0 (0,0)	6 (8,8)
Geschlecht [n (%)]				
weiblich	34 (66,7)	7 (50,0)	2 (66,7)	43 (63,2)
männlich	17 (33,3)	7 (50,0)	1 (33,3)	25 (36,8)
Ethnizität [n (%)]				
hispanisch oder Latino	2 (3,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,9)
nicht hispanisch oder Latino	49 (96,1)	14 (100,0)	3 (100,0)	66 (97,1)
Rasse [n (%)]				
weiß	39 (76,5)	11 (78,6)	3 (100,0)	53 (77,9)
schwarz oder Afro-Amerikanisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

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

asiatisch	11 (21,6)	3 (21,4)	0 (0,0)	14 (20,6)
Ureinwohner Nordamerikas oder Indigene aus Alaska	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Indigene aus Hawaii oder Einwohner anderer pazifischer Inseln	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
andere Rasse	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
BMI (kg/m ²) [Tag 1 dieser Studie]				
n	49	14	3	66
Mittelwert (SD)	24,1 (3,9)	23,5 (4,5)	20,8 (3,1)	23,8 (4,0)
durch Gensequenzierung bestätigte Typ 1-Hyperlipoproteinämie-auslösende Genmutationen [n (%)]				
gesamt (bezogen auf N), davon	34 (66,7)	11 (78,6)	2 (66,7)	47 (69,1)
<i>LPL</i>	32 (94,1)	7 (63,6)	1 (50,0)	40 (85,1)
<i>APOA5</i>	2 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,3)
<i>GPIHBP1</i>	3 (8,8)	3 (27,3)	1 (50,0)	7 (14,9)
<i>APOC2</i>	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (50,0)	2 (4,3)
LPL-Aktivität im Post-Heparinplasma ≤ 20 % der normalen Laborwerte [n (%)]				
ja	16 (31,4)	7 (50,0)	0 (0,0)	23 (33,8)
nein	10 (19,6)	4 (28,6)	0 (0,0)	14 (20,6)
fehlender Wert	25 (49,0)	3 (21,4)	3 (100,0)	31 (45,6)
N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; %: bezogen auf N; SD: Standardabweichung				

Tabelle 4-92: Wesentliche Basiswerte der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

COMPASS			
Merkmal	Placebo (N = 38)	Volanesorsen (N = 75)	Gesamt (N = 113)
Basiswert für Nüchtern-Triglyzeride (mg/dL); normaler Bereich: 50–150 mg/dL			
Mittelwert (SD)	1414 (1253)	1183 (759)	1261 (955)
Median (P25, P75)	919 (650, 1676)	878 (679, 1553)	884 (655, 1587)
Minimum, Maximum	482, 6686	439, 3998	439, 6686
Krankengeschichte: Pankreatitis ^a [n (%)]	7 (18,4)	10 (13,3)	17 (15,0)
Krankengeschichte: Pankreatitis akut ^a [n (%)]	5 (13,2)	6 (8,0)	11 (9,7)
Krankengeschichte: Pankreatitis chronisch ^a [n (%)]	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,9)
Krankengeschichte: Pankreatitis nekrotisierend ^a [n (%)]	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,9)
Krankengeschichte: Pankreatitis Rezidiv ^a [n (%)]	2 (5,3)	1 (1,3)	3 (2,7)

Krankengeschichte: Diabetes mellitus vom Typ 2 [n (%)]	14 (36,8)	30 (40,0)	44 (38,9)
Vorhergehende Therapie mit Fibraten [n (%)]	16 (42,1)	30 (40,0)	46 (40,7)
Vorhergehende Therapie mit HMG-CoA-Reduktasehemmern [n (%)]	18 (47,4)	35 (46,7)	53 (46,9)
Vorhergehende Therapie mit anderen lipidmodifizierenden Substanzen [n (%)]	10 (26,3)	28 (37,3)	38 (33,6)
N: Patientenzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; %: bezogen auf N; SD: Standardabweichung a: <i>MedDRA Preferred Term</i>			
APPROACH OLE (Datenschnitt 06.01.2017)			
Merkmal	Behandlungsnaiv (N = 18)	CS6-Volanesorsen (N = 11)	Gesamt (N = 29)
Basiswert für Nüchtern-Triglyzeride (mg/dL); normaler Bereich: 50–150 mg/dL ^a			
Mittelwert (SD)	2288 (1075)	1469 (886)	1977 (1070)
Median (P25, P75)	2272 (1491, 2969)	1483 (842, 2128)	1974 (1235, 2714)
Minimum, Maximum	349, 4651	73, 3283	73, 4651
Krankengeschichte: FCS-Diagnose vor dem Screening [n (%)]			
ja	13 (72,2)	8 (72,7)	21 (72,4)
nein	4 (22,2)	3 (27,3)	7 (24,1)
fehlender Wert	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (3,4)
Krankengeschichte: bestätigte Typ 1-Hyperlipoproteinämie-auslösende Funktionsverlust-Genmutationen [n (%)]			
ja	9 (50,0)	5 (45,5)	14 (48,3)
nein	8 (44,4)	6 (54,5)	14 (48,3)
fehlender Wert	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (3,4)
Krankengeschichte: Retinale Lipämie [n (%)]			
ja	5 (27,8)	3 (27,3)	8 (27,6)
nein	12 (66,7)	8 (72,7)	20 (69,0)
fehlender Wert	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (3,4)
Krankengeschichte: Eruptive Xanthome vor dem Screening [n (%)]			
ja	5 (27,8)	3 (27,3)	8 (27,6)
nein	12 (66,7)	8 (72,7)	20 (69,0)
fehlender Wert	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (3,4)
Krankengeschichte: Dokumentierte Diagnose einer akuten Pankreatitis [n (%)]			
ja	15 (83,3)	9 (81,8)	24 (82,8)
nein	2 (11,1)	2 (18,2)	4 (13,8)

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

fehlender Wert	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (3,4)
wenn nein, schwere abdominale Schmerzen [n (%)]	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (25,0)
Krankengeschichte: Diabetes mellitus vom Typ 2 [n (%)]	3 (16,7)	2 (18,2)	5 (17,2)
Vorhergehende Behandlung mit Glybera® [n (%)]			
ja	4 (22,2)	1 (9,1)	5 (17,2)
nein	13 (72,2)	10 (90,9)	23 (79,3)
fehlender Wert	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (3,4)

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Full Analysis Set*); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; %: bezogen auf N; SD: Standardabweichung

a: Durchschnitt des Wertes an Tag 1 der Studie vor der ersten Dosierung und des vorherigen Wertes.

APPROACH OLE (Datenschnitt 20.06.2018)

Merkmal	Behandlungsnaiv (N = 51)	CS6-Volanesorsen (N = 14)	CS16-Volanesorsen (N = 3)	Gesamt (N = 68)
Basiswert für Nüchtern-Triglyzeride (mg/dL); normaler Bereich: 50–150 mg/dL ^a				
Mittelwert (SD)	2341 (1193)	1523 (946)	2081 (706)	2161 (1166)
Median (P25, P75)	2318 (1367, 3447)	1479 (842, 2128)	2369 (1276, 2597)	2172 (1134, 3069)
Minimum, Maximum	349, 5048	73, 3283	1276, 2597	73, 5048
Krankengeschichte: FCS-Diagnose vor dem Screening [n (%)]				
ja	26 (51,0)	10 (71,4)	0 (0,0)	36 (52,9)
nein	4 (7,8)	4 (28,6)	0 (0,0)	8 (11,8)
fehlender Wert	21 (41,2)	0 (0,0)	3 (100,0)	24 (35,3)
Krankengeschichte: bestätigte Typ 1-Hyperlipoproteinämie-auslösende Funktionsverlust-Genmutationen [n (%)]				
ja	32 (62,7)	7 (50,0)	2 (66,7)	41 (60,3)
nein	18 (35,3)	7 (50,0)	1 (33,3)	26 (38,2)
fehlender Wert	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
Krankengeschichte: Retinale Lipämie [n (%)]				
ja	9 (17,6)	3 (21,4)	0 (0,0)	12 (17,6)
nein	21 (41,2)	11 (78,6)	0 (0,0)	32 (47,1)
fehlender Wert	21 (41,2)	0 (0,0)	3 (100,0)	24 (35,3)
Krankengeschichte: Eruptive Xanthome vor dem Screening [n (%)]				
ja	8 (15,7)	3 (21,4)	0 (0,0)	11 (16,2)
nein	22 (43,1)	11 (78,6)	0 (0,0)	33 (48,5)
fehlender Wert	21 (41,2)	0 (0,0)	3 (100,0)	24 (35,3)

Krankengeschichte: Dokumentierte Diagnose einer akuten Pankreatitis [n (%)]				
ja	23 (45,1)	11 (78,6)	0 (0,0)	34 (50,0)
nein	7 (13,7)	3 (21,4)	0 (0,0)	10 (14,7)
fehlender Wert	21 (41,2)	0 (0,0)	3 (100,0)	24 (35,3)
wenn nein, schwere abdominale Schmerzen [n (%)]	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (10,0)
Krankengeschichte: Diabetes mellitus vom Typ 2 [n (%)]	8 (15,7)	3 (21,4)	1 (33,3)	12 (17,6)
Vorhergehende Behandlung mit Glybera® [n (%)]				
ja	5 (9,8)	1 (7,1)	0 (0,0)	6 (8,8)
nein	25 (49,0)	13 (92,9)	0 (0,0)	38 (55,9)
fehlender Wert	21 (41,2)	0 (0,0)	3 (100,0)	24 (35,3)
N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; %: bezogen auf N; SD: Standardabweichung				
a: Durchschnitt des Wertes an Tag 1 der Studie vor der ersten Dosierung und des vorherigen Wertes.				

Tabelle 4-93: Begleitend eingenommene Arzneimittel zur Lipidsenkung – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

COMPASS			
	Placebo (N = 38)	Volanesorsen (N = 75)	Gesamt (N = 113)
Begleitende Einnahme von Fibraten [n (%)]	16 (42,1)	29 (38,7)	45 (39,8)
Begleitende Einnahme von HMG-CoA-Reduktasehemmern [n (%)]	18 (47,4)	41 (54,7)	59 (52,2)
Begleitende Einnahme von anderen lipidmodifizierenden Substanzen [n (%)]	10 (26,3)	27 (36,0)	37 (32,7)
N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; %: bezogen auf N			
Wie im Addendum zum Studienbericht aufgeführt, wurde bei fünf Patienten die Information zur Stratifizierung auf Basis einer begleitenden lipidsenkenden Therapie mit Statinen und/oder Fibraten inkorrekt in das IXRS aufgenommen. Die Stratifizierung auf Basis des Status eines Diabetes mellitus vom Typ 2 wurde korrekt berichtet.			
APPROACH OLE (Datenschnitt 06.01.2017)			
	Behandlungsnaiv (N = 18)	CS6- Volanesorsen (N = 11)	Gesamt (N = 29)
Begleitende Einnahme von Fibraten [n (%)]	4 (22,2)	4 (36,4)	8 (27,6)
Fenofibrat	4 (22,2)	2 (18,2)	6 (20,7)
Gemfibrozil	0 (0,0)	2 (18,2)	2 (6,9)
Ciprofibrat	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (3,4)
Begleitende Einnahme von HMG-CoA-Reduktasehemmern [n (%)]	2 (11,1)	3 (27,3)	5 (17,2)

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

Rosuvastatin	1 (5,6)	2 (18,2)	3 (10,3)
Rosuvastatin-Calcium	1 (5,6)	1 (9,1)	2 (6,9)
Atorvastatin	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (3,4)
Begleitende Einnahme von anderen lipidmodifizierenden Substanzen [n (%)]	3 (16,7)	3 (27,3)	6 (20,7)
Ethylester von Omega-3-Fettsäuren	2 (11,1)	3 (27,3)	5 (17,2)
Ethylester der Eicosapentaensäure	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (3,4)

N: Patientenzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Full Analysis Set*); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; %: bezogen auf N

APPROACH OLE (Datenschnitt 20.06.2018)

	Behandlungsnaiv (N = 51)	CS6-Volanesorsen (N = 14)	CS16-Volanesorsen (N = 3)	Gesamt (N = 68)
Begleitende Einnahme von Fibraten [n (%)]	25 (49,0)	7 (50,0)	2 (66,7)	34 (50,0)
Fenofibrat	19 (37,3)	3 (21,4)	2 (66,7)	24 (35,3)
Gemfibrozil	6 (11,8)	2 (14,3)	0 (0,0)	8 (11,8)
Ciprofibrat	1 (2,0)	2 (14,3)	0 (0,0)	3 (4,4)
Fibrate	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	1 (1,5)
Begleitende Einnahme von HMG-CoA-Reduktasehemmern [n (%)]	11 (21,6)	3 (21,4)	1 (33,3)	15 (22,1)
Rosuvastatin	5 (9,8)	2 (14,3)	0 (0,0)	7 (10,3)
Rosuvastatin-Calcium	2 (3,9)	1 (7,1)	1 (33,3)	4 (5,9)
Atorvastatin	3 (5,9)	1 (7,1)	0 (0,0)	4 (5,9)
Pravastatin	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
Begleitende Einnahme von anderen lipidmodifizierenden Substanzen [n (%)]	12 (23,5)	4 (28,6)	0 (0,0)	16 (23,5)
Ethylester von Omega-3-Fettsäuren	8 (15,7)	3 (21,4)	0 (0,0)	11 (16,2)
Ethylester der Eicosapentaensäure	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
Ezetimib	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
Fischöl	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
Omega-3-Triglyzeride	1 (2,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	2 (2,9)

N: Patientenzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Full Analysis Set*); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; %: bezogen auf N

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.

Es wurde mit COMPASS eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie identifiziert, die nicht die in Tabelle 4-3, jedoch die in Tabelle 4-5 zusammengefassten Einschlusskriterien erfüllt und die als supportive Studie die Zulassung von Volanesorsen begründet. Darüber hinaus wurde mit APPROACH OLE eine offene, einarmige Langzeitstudie eingeschlossen, die ebenfalls die in Tabelle 4-5 zusammengefassten Einschlusskriterien erfüllt und als supportive Studie die Zulassung von Volanesorsen begründet. Patienten in beiden Studien mussten eine Diät einhalten sowie den Konsum von Alkohol einschränken bzw. vermeiden und wurden zudem in beiden Studienarmen im Bedarfsfall symptomatisch behandelt wurden (Best-Supportive-Care).

Beschreibung der Studie COMPASS

Studiendesign

Bei der Studie COMPASS handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das primäre Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit von Volanesorsen im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte vom Basiswert zu Monat 3 bei Patienten mit einer Hypertriglyzeridämie zu bewerten. Ein weiteres Ziel war zudem die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Volanesorsen.

Die Patienten wurden in einem Zuteilungsverhältnis von 1:2 auf die Studienarme Placebo und Volanesorsen randomisiert. Dabei wurde die Randomisierung stratifiziert nach dem Status für Diabetes mellitus vom Typ 2 sowie nach einer begleitenden lipidsenkenden Therapie mit Statinen und/oder Fibraten. Wie im Addendum zum Studienbericht aufgeführt, wurde bei fünf Patienten die Information zur Stratifizierung auf Basis einer begleitenden lipidsenkenden Therapie mit Statinen und/oder Fibraten inkorrekt in das IXRS aufgenommen. Die Stratifizierung auf Basis des Status eines Diabetes mellitus vom Typ 2 wurde korrekt berichtet. Patienten in der Kontrollgruppe wurde einmal wöchentlich eine subkutane Injektion mit 1,5 mL Placebo verabreicht, Patienten in der Verumgruppe erhielten dagegen einmal wöchentlich eine subkutane Injektion mit 300 mg Volanesorsen-Natrium. Nach Woche 13 wurde die Dosierung auf eine zweiwöchentliche Dosierung reduziert, mit Ausnahme der Patienten, die bis zum 27.05.2016 bereits mehr als fünf Monate behandelt worden waren.

Wesentliche Einschlusskriterien für die Studie COMPASS waren neben einem Mindestalter von 18 Jahren ein Nüchtern-Triglyzeridwert zum Zeitpunkt des Screenings und der Qualifikationsphase von ≥ 500 mg/dL (5,7 mmol/L) vorliegen. Außerdem mussten die Patienten einwilligen, eine *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Therapeutic Lifestyle Changes* (NCEP ATP III TLC)-Diät oder eine ähnliche Diät zusammen mit einem Gewichtsmanagement während der Studie zu befolgen. Des Weiteren wurden Patienten ausgeschlossen, deren lipidsenkende Therapie keiner stabilen Dosierung vor Studienbeginn unterlag oder deren Dosierung sich vermutlich im Laufe der Studie ändern würde (siehe Tabelle 4-92).

Einer bis zu acht Wochen dauernden Phase des Screenings und der Stabilisierung der in den Einschlusskriterien beschriebenen Diät folgte eine Behandlungsphase von 26 Wochen und

eine Nachbeobachtungsphase von 13 Wochen. Alternativ zur Nachbeobachtungsphase konnten FCS-Patienten in die offene Langzeitstudie APPROACH OLE wechseln. Patienten, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben, wurden ermutigt, die für Woche 26 angesetzten Prozeduren einzuhalten und die Nachbeobachtungsphase zu durchlaufen.

Patientencharakteristika

Es wurden insgesamt 114 Patienten für die COMPASS-Studie randomisiert, wobei 38 Patienten auf die Placebo-Gruppe und 76 Patienten auf die Volanesorsen-Gruppe entfielen. Ein Patient aus der Volanesorsen-Gruppe hat die Studie vor der ersten Dosierung abgebrochen. Wie in Tabelle 4-91 gezeigt waren die Patientencharakteristika in beiden Studienarmen von COMPASS miteinander vergleichbar. Konkret war sowohl die Verteilung auf die Geschlechter (Placebo: 78,9 % männlich, Volanesorsen: 74,7 % männlich) als auch das Durchschnittsalter (Placebo: 53 Jahre, Volanesorsen: 50 Jahre) ausgeglichen. Dasselbe gilt für die Charakteristika Ethnizität und Rasse. Auch die Verteilung des BMI (Placebo: 30,3 kg/m², Volanesorsen: 31,6 kg/m²) war in beiden Studienarmen vergleichbar. Darüber hinaus zeigten sich auch bei dem Vergleich der Basiswerte für Nüchtern-Triglyzeride, dem Anteil der Patienten mit einer vorhergehenden oder begleitenden lipidsenkenden Therapie sowie bei der Krankengeschichte von Pankreatitiden keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-92).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie COMPASS lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da die Studienpopulation überwiegend der in Deutschland zu erwartenden Patientenpopulation entspricht, und die Studie mehrheitlich in nordamerikanischen und europäischen Studienzentren durchgeführt wurde. Konkret waren insgesamt über 90 % der Studienpopulation weiß, von den 38 Studienzentren lagen 26 Zentren in Nordamerika und zwölf Zentren in Europa (siehe Tabelle 4-91 und Tabelle 4-162).

Beschreibung der Studie APPROACH OLE

Studiendesign

Bei der Studie APPROACH OLE handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Phase III-Langzeitstudie. Das primäre Ziel dieser Studie war es, die Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung und Langzeitbehandlung mit Volanesorsen in FCS-Patienten zu bewerten.

Patienten, die in diese Studie aufgenommen wurden, können in 3 Gruppen unterteilt werden:

- Gruppe 1: FCS-Patienten aus der Indexstudie ISIS 304801-CS6 (APPROACH)
- Gruppe 2: FCS-Patienten aus der Indexstudie ISIS 304801-CS16 (COMPASS)
- Gruppe 3: FCS-Patienten, die an keiner der oben genannten Indexstudien teilgenommen haben.

Die Patienten waren entweder behandlungsnaiv oder mit Volanesorsen vorbehandelt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 06.01.2017 waren 18 Patienten behandlungsnaiv, darunter 17 Placebo-behandelte Patienten aus der Indexstudie APPROACH und ein Patient aus der Indexstudie COMPASS. Weitere elf Patienten waren mit Volanesorsen vorbehandelt und stammten ausschließlich aus der Indexstudie APPROACH. Während der Studiendauer wurde Patienten einmal wöchentlich eine subkutane Injektion mit 1,5 mL mit 300 mg Volanesorsen-Natrium verabreicht. Der auch im EPAR [46] berichtete Datenschnitt vom 20.06.2018 stellt Daten von insgesamt 68 Patienten dar, davon waren 51 behandlungsnaiv und 17 Patienten mit Volanesorsen in den Indexstudien APPROACH (14 Patienten) oder COMPASS (drei Patienten) vorbehandelt. Für diesen Datenschnitt betrug die mediane Behandlungszeit 365 Tage in der behandlungsnaiven Gruppe, 405 Tage in der CS6-Volanesorsen-Gruppe und 358 Tage in der CS16-Volanesorsen-Gruppe.

Wesentliche Einschlusskriterien für die Studie APPROACH OLE waren neben einem Mindestalter von 18 Jahren ein zufriedenstellender Abschluss der Indexstudien APPROACH oder COMPASS (Gruppe 1 und 2). Darüber hinaus mussten Patienten der Gruppen 2 und 3 noch eine dokumentierte Krankengeschichte einer Chylomikronämie sowie eine dokumentierte FCS-Diagnose vorweisen. Dabei konnte eine Krankengeschichte einer Chylomikronämie entweder durch die Dokumentation eines trüben Serums oder eines Nüchtern-Triglyzeridwertes von ≥ 880 mg/dL (10 mmol/L) nachgewiesen werden. Eine FCS-Diagnose konnte anhand einer durch Gensequenzierung bestätigten bekannten Funktionsverlustmutation in einem Typ-1-auslösenden Gen (wie LPL, APOC2, GHIHBP1 oder LMF1) dokumentiert werden. Zudem mussten Patienten der Gruppe 2 zum Zeitpunkt des Screenings für die Indexstudie COMPASS einen Nüchtern-Triglyzeridwert von ≥ 750 mg/dL (8,4 mmol/L) haben, bei Patienten der Gruppe 3 musste dieser Wert beim Screening für die Studie APPROACH OLE vorliegen. Alle Patienten der Studie APPROACH OLE mussten darüber hinaus einwilligen, eine Diät von ≤ 20 g Fett pro Tag während der Studie zu befolgen und Alkohol zu vermeiden. Des Weiteren wurden Patienten ausgeschlossen, deren lipidsenkende Therapie keiner stabilen Dosierung vor Studienbeginn unterlag oder deren Dosierung sich vermutlich im Laufe der Studie ändern würde (siehe Tabelle 4-92). Patienten wurden im Bedarfsfall symptomatisch, z.B. bei einer akuten Pankreatitis, behandelt.

Diese Studie bestand aus einer höchstens zwei Wochen (Gruppe 1 und 2) bzw. höchstens acht Wochen (Gruppe 3) dauernden Phase des Screenings und der Qualifikation sowie einer Behandlungsphase von 52 Wochen. Die Phase des Screenings und der Qualifikation für die Patientengruppe 3 enthielt außerdem eine mindestens sechswöchige Phase der Diätstabilisierung. Nach Abschluss der Behandlungsphase können die Patienten an einem *Expanded Access Program* teilnehmen oder die Dosierung für weitere 52 Wochen aufrechterhalten, bis ein solches Programm in dem jeweiligen Land genehmigt und angelaufen ist. Patienten, die nicht an einem solchen Programm teilnehmen, wechseln in eine Nachbeobachtungsphase mit einer Dauer von 13 Wochen.

Patientencharakteristika

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 06.01.2017 wurden insgesamt 29 Patienten in die Studie APPROACH OLE eingeschlossen, wobei 18 Patienten behandlungsnaiv und elf Patienten mit Volanesorsen vorbehandelt waren. Wie in Tabelle 4-91, Tabelle 4-92 sowie Tabelle 4-93 gezeigt waren die Patientencharakteristika in beiden Patientengruppen miteinander vergleichbar. Bei dem Vergleich der Basiswerte für Nüchtern-Triglyzeride zum Studienbeginn zeigten sich dagegen wie erwartet Unterschiede und behandlungsnaive Patienten hatten mit 2288 mg/dL deutlich höhere Werte als mit Volanesorsen vorbehandelte Patienten mit 1469 mg/dL (Tabelle 4-92). Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 20.06.2018, auf dem auch im EPAR Bezug genommen ist [46], wurden insgesamt 68 Patienten in die Studie APPROACH OLE eingeschlossen, davon waren 51 Patienten behandlungsnaiv und 17 Patienten mit Volanesorsen vorbehandelt. Auch hier zeigt sich der höhere Basiswert für Nüchtern-Triglyzeride zum Studienbeginn für behandlungsnaive Patienten.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie APPROACH OLE lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da die Studienpopulation überwiegend der in Deutschland zu erwartenden Patientenpopulation entspricht, und die Studie mehrheitlich in nordamerikanischen und europäischen Studienzentren durchgeführt wurde. Konkret waren insgesamt ca. 80 % der Studienpopulation weiß, von den 19 Studienzentren lagen neun Zentren in Nordamerika und neun Zentren in Europa (siehe Tabelle 4-91 und Tabelle 4-163).

4.3.2.3.2 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 4-94: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen 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			
COMPASS	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
APPROACH OLE	Nein ^a	Nein ^a	Nein ^a	Nein ^a	Ja	Ja	- ^{a, b}

a: Es handelt sich bei APPROACH OLE um eine offene, einarmige Langzeitstudie.
b: Bei diesem Studiendesign muss grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden, auch wenn eine Einschätzung des Verzerrungspotentials aufgrund der in Abschnitt 4.2.4 gegebenen Kriterien nicht zielführend ist.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verzerrungspotential der Studie COMPASS

Die hier vorgenommene Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studienebene für die Studie COMPASS basiert auf der Auswertung der Studienmethodik in Anhang 4-E und auf dem in Anhang 4-F dargestellten Bewertungsbogen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.

Bei der Studie COMPASS handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie. Die stratifizierte permutierte Blockrandomisierung der Patienten auf die zwei Studienarme erfolgte über ein IXRS. Die Stratifizierung erfolgte auf Basis des Status für Diabetes mellitus vom Typ 2 sowie nach einer begleitenden lipidsenkenden Therapie mit Statinen und/oder Fibraten. Die Patientenpopulation der zwei Studienarme war vergleichbar hinsichtlich wesentlicher demographischer Merkmale wie Alter, Geschlecht, Ethnizität, Rasse, Körpergewicht und BMI (Tabelle 4-91). Alle Patienten, das Studienpersonal, die Monitore sowie der Sponsor waren verblindet. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig, und es liegen auch keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können.

Wirksamkeitsendpunkte wurden für die praktikable ITT-Population erfasst. Diese ist definiert als FAS-Population und umfasst alle Patienten, die auf einen der Studienarme randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, und für die eine Erfassung des Basiswertes für Nüchtern-Triglyzeride vorliegt. Als Konsequenz fließt gemäß dieser Definition der FAS-Population nur ein randomisierter von insgesamt 114 Patienten nicht mit in die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte ein. Genauer gesagt ist dies ein Patient in der Volanesorsen-Gruppe, der die Studie vorzeitig verließ, jedoch bevor die erste Studienmedikation verabreicht wurde. Diese minimale Abweichung von der strengen Definition der ITT-Population wird nicht als den die Ergebnisse verzerrender Faktor bewertet.

Für die Beurteilung der Sicherheit wurden die Patienten des *Safety Set* einbezogen, das alle Patienten, die auf einen der Studienarme randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Wie bei der FAS-Population fließt für das *Safety Set* nur ein randomisierter von insgesamt 114 Patienten nicht mit in die Auswertung der Sicherheitsendpunkte ein.

Zusammenfassend ist daher das Verzerrungspotential auf Studienebene für die Studie COMPASS als niedrig einzustufen, die Studie entspricht gemäß dem 5. Kapitel § 5 der Verfo des G-BA der Evidenzstufe Ib und damit dem höchsten Evidenzgrad für klinische Studien.

Verzerrungspotential der Studie APPROACH OLE

Bei der Studie APPROACH OLE handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie, so dass keine Randomisierung vorgenommen wurde und für keine der in Tabelle 4-94 aufgeführten Personengruppen eine Verblindung vorlag. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig, und es liegen auch keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Bei diesem Studiendesign muss grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden, auch wenn eine Einschätzung des Verzerrungspotentials aufgrund der in Abschnitt 4.2.4 gegebenen Kriterien nicht zielführend ist.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-95: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie	Bezeichnung des Endpunktes	COMPASS	APPROACH OLE
Mortalität		- ^a	- ^a
Morbidität	Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte	✓	✓
	Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen	-	✓
	Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden	- ^b	✓ ^c
	Veränderung des Gesundheitszustands anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQol 5 Dimension (EQ-5D) Questionnaire	-	✓
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Veränderung der Lebensqualität anhand des Short Form (36) Health Survey (SF-36)	-	✓

Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse (unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche oder Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse, unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse)	✓	✓
<p>a: Der Endpunkt Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheit erhoben. Es wurden keine Todesfälle berichtet.</p> <p>b: Unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden wurden im Rahmen der Sicherheit erhoben.</p> <p>c: Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 06.01.2017 gab es kein Ereignis einer Pankreatitis in dieser Studie. Für den Datenschnitt vom 20.06.2018 werden Pankreatitiden im Rahmen der Sicherheit berichtet.</p>			

4.3.2.3.3.1 Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte – 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 4-96: Operationalisierung von „Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
COMPASS	<p>Lipidproben für die Messung der Nüchtern-Triglyzeridwerte wurden, wenn möglich, in dem für diese Studie beauftragten zentralen Labor (Medpace Reference Laboratories, Cincinnati, Ohio, USA) analysiert. Zur Analyse wurden Daten aus lokalen Laboren nur herangezogen, wenn Daten des zentralen Labors nicht vorlagen. Patienten wurden angehalten, mindestens 10 Stunden, vorzugsweise jedoch nicht mehr als zwölf Stunden vor der Messung zu fasten.</p> <p><i>In diesem Dossier dargestellt werden:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Änderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte vom Basiswert zu Monat 3 (primärer Endpunkt) und Monat 6 • Absolute Änderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte vom Basiswert zu Monat 3 und Monat 6 • Responderanalyse für absolute Schwellenwerte bei Patienten mit einem Basis-Nüchtern-Triglyzeridwert von > 500 mg/dL: Responsekriterien waren Nüchtern-Triglyzeridwerte von < 150 mg/dL, < 200 mg/dL, < 300 mg/dL, < 400 mg/dL sowie < 500 mg/dL, jeweils zu Monat 3 und Monat 6 (siehe Abschnitt 4.2.5.2) • Responderanalyse für prozentuale Reduktion: Responsekriterium war eine prozentuale Reduktion der Nüchtern-Triglyzeridwerte im Vergleich zum Basiswert von $\geq 20\%$, $\geq 30\%$, $\geq 40\%$, $\geq 50\%$, $\geq 60\%$, $\geq 70\%$, jeweils zu Monat 3 und Monat 6 <p><i>Zeitraum der Endpunkterhebung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Basiswert: Durchschnitt der Werte für Tag 1 vor Dosierung und dem vorausgegangenen Wert • Monat 3: Durchschnitt der Werte für Woche 12 (Tag 78 [Tag 65–82]) und Woche 13 (Tag 85 [Tag 83–106]) • Monat 6: Durchschnitt der Werte für Woche 25 (Tag 169 [Tag 149–173]) und Woche 26 (Tag 176 [Tag 174–197]) <p>Falls für den Durchschnitt einer der Werte fehlte, wurde der andere Wert als Endpunkt definiert.</p> <p><i>Imputation fehlender Werte:</i></p> <p>Bei der Endpunkterhebung zu Monat 3 und Monat 6 wurden fehlende Werte durch ein multiples Imputationsmodell ersetzt, das folgende Variablen enthält: Basiswert und nachfolgende Werte für Nüchtern-Triglyzeride sowie die zwei Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung der Patienten. Die multiple Imputation wurde nach der Behandlung stratifiziert, es wurden 100 Imputationsdatensätze erzeugt.</p>

APPROACH OLE	<p>Lipidproben für die Messung der Nüchtern-Triglyzeridwerte wurden, wenn möglich, in dem für diese Studie beauftragten zentralen Labor (Medpace Reference Laboratories, Cincinnati, Ohio, USA) analysiert. Zur Analyse wurden Daten aus lokalen Laboren nur herangezogen, wenn Daten des zentralen Labors nicht vorlagen. Patienten wurden angehalten, mindestens 10 Stunden, vorzugsweise jedoch nicht mehr als zwölf Stunden vor der Messung zu fasten.</p> <p><i>In diesem Dossier dargestellt werden:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Prozentuale Änderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte vom Basiswert zu Monat 3, Monat 6 und Monat 12• Absolute Änderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte vom Basiswert zu Monat 3, Monat 6 und Monat 12• Responderanalyse für absolute Schwellenwerte bei Patienten mit einem Basis-Nüchtern-Triglyzeridwert von ≥ 750 mg/dL: Responsekriterien waren Nüchtern-Triglyzeridwerte von < 500 mg/dL, < 750 mg/dL, < 880 mg/dL, < 1000 mg/dL (siehe Abschnitt 4.2.5.2)• Responderanalyse für prozentuale Reduktion: Responsekriterium war eine prozentuale Reduktion der Nüchtern-Triglyzeridwerte im Vergleich zum Basiswert von ≥ 20 %, ≥ 30 %, ≥ 40 %, ≥ 50 %, ≥ 60 %, ≥ 70 % <p><i>Zeitraum der Endpunkterhebung:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Basiswert: siehe Definition in der Fußnote der jeweiligen Tabellen.• Monat 3: Durchschnitt der Werte für Woche 12 (Tag 78 [Tag 65–82]) und Woche 13 (Tag 85 [Tag 83–106])• Monat 6: Durchschnitt der Werte für Woche 25 (Tag 169 [Tag 107–173]) und Woche 26 (Tag 176 [Tag 174–197])• Monat 12: Durchschnitt der Werte für Woche 50 (Tag 344 [Tag 303–351]) und Woche 52 (Tag 358 [Tag 352–379]) <p>Falls für den Durchschnitt einer der Werte fehlte, wurde der andere Wert als Endpunkt definiert.</p> <p><i>Imputation fehlender Werte:</i></p> <p>Fehlende Werte wurden nicht imputiert.</p>
---------------------	--

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

Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COMPASS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
APPROACH OLE	- a, b	Nein ^a	Nein ^a	Ja	Ja	Hoch

a: Bei APPROACH OLE handelt es sich um eine offene, einarmige Langzeitstudie.
b: Bei diesem Studiendesign muss grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden, auch wenn eine Einschätzung des Verzerrungspotentials aufgrund der in Abschnitt 4.2.4 gegebenen Kriterien nicht zielführend ist.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das als niedrig eingestufte Verzerrungspotential des patientenrelevanten Endpunktes „Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“ der Studie COMPASS begründet sich auf dem ebenfalls niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene. Zusätzlich war der Endpunkterheber verblindet. Die primäre Analyse des Endpunktes beruht auf der praktikablen ITT-Population wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.2 näher erläutert. Der Endpunkt wurde zudem wie geplant ausgewertet und die Ergebnisse im Studienbericht dargestellt, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher nicht gegeben. Weitere Aspekte liegen nicht vor, das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes kann also insgesamt als niedrig bewertet werden.

Das hohe Verzerrungspotential des patientenrelevanten Endpunktes „Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“ der Studie APPROACH OLE ergibt sich aus der Tatsache, dass es sich hierbei um eine offene, einarmige Langzeitstudie handelt. Bei diesem Studiendesign muss grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden, auch wenn eine Einschätzung des Verzerrungspotentials aufgrund der in Abschnitt 4.2.4 gegebenen Kriterien nicht zielführend ist. Darüber hinaus ist allerdings festzustellen, dass der Endpunkt wie geplant ausgewertet und die Ergebnisse im Studienbericht dargestellt wurde, so dass eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung daher nicht gegeben ist.

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 ist allgemein anerkannt, dass Triglyzeride ein wichtiges diagnostisches Merkmal und Teil des klinischen Erscheinungsbildes von FCS sind. Darüber hinaus stellt die Senkung der Triglyzeridwerte das vorrangige Ziel im Management von FCS-Patienten dar [6-19], da ein stark erhöhter Triglyzeridspiegel zu schweren abdominalen Schmerzen, potentiell tödlich

verlaufenden akuten Pankreatitiden sowie Langzeitkomplikationen führt und den Alltag betroffener Patienten massiv beeinträchtigt [7, 8, 18, 20-31]. Außerdem haben FCS-Patienten ein höheres Risiko einer akuten Pankreatitis als Patienten mit moderat erhöhten oder gar normalen Triglyzeridwerten [32]. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass mit höheren Triglyzeridwerten auch das Risiko für eine akute Pankreatitis [22, 25, 33-38] sowie das Ausmaß an Folgekomplikationen und die Sterblichkeit [18, 22, 24, 39] steigt.

Ergebnisse der Studie COMPASS

Nachfolgend wird für die Studie COMPASS die Mittelwertdifferenz (Differenz LS Mean) sowie die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) für die prozentuale Veränderung (Tabelle 4-98) und absolute Veränderung (Tabelle 4-99) der Nüchtern-Triglyzeridwerte vom Basiswert zu Monat 3 und Monat 6 dargestellt. Zusätzlich wird das adjustierte OR für zwei Responderanalysen berichtet (Tabelle 4-100 und Tabelle 4-101).

Prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte

Tabelle 4-98: Ergebnisse für „Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“ aus weiteren Untersuchungen (COMPASS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – prozentuale Veränderung

COMPASS (FAS-Population inklusive FCS-Patienten)				
	Basiswert ^a	Final ^b	Prozentuale Veränderung vom Basiswert ^c	Behandlungseffekt ^c
	n MW (SD)	n MW (SD)	LS Mean [95 % KI]	Differenz LS Mean [95 % KI] p-Wert Hedges' g [95 % KI] ^d
Prozentuale Veränderung der Triglyzeridwerte vom Basiswert zu Monat 3				
Placebo (N = 38)	38 1414 (1253)	38 1406 (1409)	-0,9 [-13,9; 12,2]	-70,3 [-85,4; -55,3] p < 0,0001
Volanesorsen (N = 75)	75 1183 (759)	75 294 (245)	-71,2 [-79,3; -63,2]	
Prozentuale Veränderung der Triglyzeridwerte vom Basiswert zu Monat 6				
Placebo (N = 38)	38 1414 (1253)	38 1424 (1360)	11,6 [-12,3; 35,5]	-78,8 [-107,2; -50,4] p < 0,0001
Volanesorsen (N = 75)	75 1183 (759)	75 360 (393)	-67,2 [-83,5; -50,8]	
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS: <i>Least Square</i>; KI: Konfidenzintervall; ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i></p> <p>Nach Woche 13 wurde für alle Patienten die wöchentliche Dosierung auf eine zweiwöchentliche Dosierung reduziert, es sei denn, der Patient hatte bis zum 27.05.2016 bereits ≥ 5 Monate an Dosierung erhalten.</p> <p>a: Basiswert: Durchschnitt der Werte für Tag 1 vor Dosierung und dem vorausgegangenen Wert; falls einer dieser Werte fehlt, wird der andere Wert als Basiswert definiert.</p> <p>b: Monat 3: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 12 (Tag 78) und Woche 13 (Tag 85); Monat 6: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 25 (Tag 169) und Woche 26 (Tag 176). Für alle Endpunkte: Falls einer dieser Werte fehlte, wurde der andere Wert als Endpunkt definiert. Fehlten beide Werte, wurde eine multiple Imputation durchgeführt. Bei der Darstellung des Mittelwerts wurde für Patienten mit fehlenden Werten der Median der 100 Imputationsdatensätze verwendet.</p>				

c: Der LS Mean, die Konfidenzintervalle und der p-Wert wurden mittels eines ANCOVA-Modells berechnet, das die prozentuale Veränderung vom Basiswert als abhängige Variable, die Behandlung und die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung als Faktoren sowie den log-transformierten Basiswert als Kovariate enthält. Dabei wurden 100 berechnete Modelle für 100 Imputationsdatensätze kombiniert.				
d: <i>Post-hoc</i> -Analyse.				
COMPASS (FCS-Patienten innerhalb der FAS-Population)				
	Basiswert ^a	Final ^b	Prozentuale Veränderung vom Basiswert	
	n	n	n	
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	
Prozentuale Veränderung der Triglyzeridwerte vom Basiswert zu Monat 3				
Placebo (N = 2)	2 2644 (314)	2 4317 (2519)	2 70,1 (115,5)	
Volanesorsen (N = 5)	5 2134 (1141)	5 623 (606)	5 -73,0 (13,9)	
Prozentuale Veränderung der Triglyzeridwerte vom Basiswert zu Monat 6				
Placebo (N = 2)	2 2644 (314)	2 2978 (951)	2 15,6 (49,7)	
Volanesorsen (N = 5)	5 2134 (1141)	5 645 (594)	5 -72,4 (13,3)	
N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (FCS-Patienten); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung				
Nach Woche 13 wurde für alle Patienten die wöchentliche Dosierung auf eine zweiwöchentliche Dosierung reduziert, es sei denn, der Patient hatte bis zum 27.05.2016 bereits ≥ 5 Monate an Dosierung erhalten.				
a: Basiswert: Durchschnitt der Werte für Tag 1 vor Dosierung und dem vorausgegangenen Wert; falls einer dieser Werte fehlt, wird der andere Wert als Basiswert definiert.				
b: Monat 3: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 12 (Tag 78) und Woche 13 (Tag 85); Monat 6: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 25 (Tag 169) und Woche 26 (Tag 176). Für alle Endpunkte: Falls einer dieser Werte fehlte, wurde der andere Wert als Endpunkt definiert. Fehlten beide Werte, wurde eine multiple Imputation durchgeführt. Bei der Darstellung des Mittelwerts wurde für Patienten mit fehlenden Werten der Median der 100 Imputationsdatensätze verwendet.				
COMPASS (FAS-Population inklusive FCS-Patienten, Volanesorsen zweiwöchentlich nach Woche 13)				
	Basiswert ^a	Final ^b	Prozentuale Veränderung vom Basiswert ^c	Behandlungseffekt ^c
	n	n		Differenz LS Mean [95 % KI]
	MW (SD)	MW (SD)	LS Mean [95 % KI]	p-Wert
				Hedges' g [95 % KI] ^d
Prozentuale Veränderung der Triglyzeridwerte vom Basiswert zu Monat 6				
Placebo (N = 38)	38 1414 (1253)	38 1424 (1360)	11,7 [-12,2; 35,6]	-73,1 [-104,0; -42,2]
Volanesorsen (N = 50) [W13]	50 1251 (838)	50 407 (435)	-61,5 [-81,8; -41,2]	p < 0,0001 -0,98 [-1,43; -0,53]
N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS: <i>Least Square</i> ; KI: Konfidenzintervall; W: Woche; ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i>				
In der Volanesorsen-Gruppe sind nur diejenigen Patienten dargestellt, die nach Woche 13 auf eine zweiwöchentliche Dosierung umgestellt wurden.				
a: Basiswert: Durchschnitt der Werte für Tag 1 vor Dosierung und dem vorausgegangenen Wert; falls einer dieser Werte fehlt, wird der andere Wert als Basiswert definiert.				

b: Monat 3: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 12 (Tag 78) und Woche 13 (Tag 85); Monat 6: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 25 (Tag 169) und Woche 26 (Tag 176). Für alle Endpunkte: Falls einer dieser Werte fehlte, wurde der andere Wert als Endpunkt definiert. Fehlten beide Werte, wurde eine multiple Imputation durchgeführt. Bei der Darstellung des Mittelwerts wurde für Patienten mit fehlenden Werten der Median der 100 Imputationsdatensätze verwendet.

c: Der LS Mean, die Konfidenzintervalle und der p-Wert wurden mittels eines ANCOVA-Modells berechnet, das die prozentuale Veränderung vom Basiswert als abhängige Variable, die Behandlung und die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung als Faktoren sowie den log-transformierten Basiswert als Kovariate enthält. Dabei wurden 100 berechnete Modelle für 100 Imputationsdatensätze kombiniert.

d: *Post-hoc*-Analyse.

Für die Endpunkterhebungen zu Monat 3 und Monat 6 zeigte die Behandlung mit Volanesorsen einen signifikanten Vorteil bei der prozentualen Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte im Vergleich zu Placebo.

Die statistisch signifikante Reduktion der Nüchtern-Triglyzeridwerte unter Volanesorsen wird aufgrund der standardisierten Mittelwertdifferenz für den Monat 3 (Hedges' g [95 % KI]: -1,86 [-2,32; -1,40]) und Monat 6 (-1,07 [-1,48; -0,65]) auch als klinisch relevant eingestuft.

Betrachtet man nur die hypertriglyzeridämischen Patienten mit diagnostiziertem FCS, stellt man fest, dass Volanesorsen hier ebenfalls zu einer drastischen Reduktion der Nüchtern-Triglyzeridwerte führte.

Ein ebenfalls als klinisch relevant eingestuftes Effekt von Volanesorsen auf die prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte wurde zudem auch für die Patienten festgestellt, die nach 13 Wochen auf eine zweiwöchentliche Behandlung mit Volanesorsen umgestellt wurden (Hedges' g [95 % KI]: -0,98 [-1,43; -0,53]).

Die im Studienprotokoll *a priori* definierten und im Studienbericht dargestellten Sensitivitätsanalysen (siehe Tabelle 4-162) konnten die Robustheit dieser Ergebnisse untermauern. Da aus diesen Sensitivitätsanalysen kein Zusatznutzen abgeleitet wird, wird auf eine detaillierte Darstellung verzichtet.

Absolute Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte

Tabelle 4-99: Ergebnisse für „Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“ aus weiteren Untersuchungen (COMPASS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – absolute Veränderung

COMPASS (FAS-Population inklusive FCS-Patienten)				
	Basiswert ^a	Final ^b	Absolute Veränderung vom Basiswert ^c	Behandlungseffekt ^c
	n MW (SD)	n MW (SD)	LS Mean [95 % KI]	Differenz LS Mean [95 % KI] p-Wert Hedges' g [95 % KI] ^d
Absolute Veränderung der Triglyzeridwerte vom Basiswert zu Monat 3				
Placebo (N = 38)	38 1414 (1253)	38 1406 (1409)	74 [-138; 285]	-943 [-1197; -689] p < 0,0001
Volanesorsen (N = 75)	75 1183 (759)	75 294 (245)	-869 [-1018; -720]	
Absolute Veränderung der Triglyzeridwerte vom Basiswert zu Monat 6				
Placebo (N = 38)	38 1414 (1253)	38 1424 (1360)	63 [-178; 304]	-890 [-1180; -600] p < 0,0001
Volanesorsen (N = 75)	75 1183 (759)	75 360 (393)	-827 [-998; -656]	
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS: <i>Least Square</i>; KI: Konfidenzintervall; ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i></p> <p>Nach Woche 13 wurde für alle Patienten die wöchentliche Dosierung auf eine zweiwöchentliche Dosierung reduziert, es sei denn, der Patient hatte bis zum 27.05.2016 bereits ≥ 5 Monate an Dosierung erhalten.</p> <p>a: Basiswert: Durchschnitt der Werte für Tag 1 vor Dosierung und dem vorausgegangenen Wert; falls einer dieser Werte fehlt, wird der andere Wert als Basiswert definiert.</p> <p>b: Monat 3: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 12 (Tag 78) und Woche 13 (Tag 85); Monat 6: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 25 (Tag 169) und Woche 26 (Tag 176). Für alle Endpunkte: Falls einer dieser Werte fehlte, wurde der andere Wert als Endpunkt definiert. Fehlten beide Werte, wurde eine multiple Imputation durchgeführt. Bei der Darstellung des Mittelwerts wurde für Patienten mit fehlenden Werten der Median der 100 Imputationsdatensätze verwendet.</p> <p>c: Der LS Mean, die Konfidenzintervalle und der p-Wert wurden mittels eines ANCOVA-Modells berechnet, das die prozentuale Veränderung vom Basiswert als abhängige Variable, die Behandlung und die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung als Faktoren sowie den log-transformierten Basiswert als Kovariate enthält. Dabei wurden 100 berechnete Modelle für 100 Imputationsdatensätze kombiniert.</p> <p>d: <i>Post-hoc</i>-Analyse.</p>				
COMPASS (FCS-Patienten innerhalb der FAS-Population)				
	Basiswert ^a	Final ^b	Absolute Veränderung vom Basiswert	
	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (SD)	
Absolute Veränderung der Triglyzeridwerte vom Basiswert zu Monat 3				
Placebo (N = 2)	2 2644 (314)	2 4317 (2519)	2 1673 (2833)	
Volanesorsen (N = 5)	5 2134 (1141)	5 623 (606)	5 -1511 (687)	

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

Absolute Veränderung der Triglyzeridwerte vom Basiswert zu Monat 6				
Placebo (N = 2)	2 2644 (314)	2 2978 (951)	2 334 (1266)	
Volanesorsen (N = 5)	5 2134 (1141)	5 645 (594)	5 -1489 (671)	
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (FCS-Patienten); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung</p> <p>Nach Woche 13 wurde für alle Patienten die wöchentliche Dosierung auf eine zweiwöchentliche Dosierung reduziert, es sei denn, der Patient hatte bis zum 27.05.2016 bereits ≥ 5 Monate an Dosierung erhalten.</p> <p>a: Basiswert: Durchschnitt der Werte für Tag 1 vor Dosierung und dem vorausgegangenen Wert; falls einer dieser Werte fehlt, wird der andere Wert als Basiswert definiert.</p> <p>b: Monat 3: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 12 (Tag 78) und Woche 13 (Tag 85); Monat 6: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 25 (Tag 169) und Woche 26 (Tag 176). Für alle Endpunkte: Falls einer dieser Werte fehlte, wurde der andere Wert als Endpunkt definiert. Fehlten beide Werte, wurde eine multiple Imputation durchgeführt. Bei der Darstellung des Mittelwerts wurde für Patienten mit fehlenden Werten der Median der 100 Imputationsdatensätze verwendet.</p>				
COMPASS (FAS-Population inklusive FCS-Patienten, Volanesorsen zweiwöchentlich nach Woche 13)				
	Basiswert ^a	Final ^b	Absolute Veränderung vom Basiswert ^c	Behandlungseffekt ^c
	n MW (SD)	n MW (SD)	LS Mean [95 % KI]	Differenz LS Mean [95 % KI] p-Wert Hedges' g [95 % KI] ^d
Absolute Veränderung der Triglyzeridwerte vom Basiswert zu Monat 6				
Placebo (N = 38)	38 1414 (1253)	38 1424 (1360)	63 [-178; 304]	-849 [-1166; -533]
Volanesorsen (N = 50) [W13]	50 1251 (838)	50 407 (435)	-786 [-998; -574]	p < 0,0001 -1,10 [-1,56; -0,65]
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LS: <i>Least Square</i>; KI: Konfidenzintervall; W: Woche; ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i></p> <p>In der Volanesorsen-Gruppe sind nur diejenigen Patienten dargestellt, die nach Woche 13 auf eine zweiwöchentliche Dosierung umgestellt wurden.</p> <p>a: Basiswert: Durchschnitt der Werte für Tag 1 vor Dosierung und dem vorausgegangenen Wert; falls einer dieser Werte fehlt, wird der andere Wert als Basiswert definiert.</p> <p>b: Monat 3: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 12 (Tag 78) und Woche 13 (Tag 85); Monat 6: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 25 (Tag 169) und Woche 26 (Tag 176). Für alle Endpunkte: Falls einer dieser Werte fehlte, wurde der andere Wert als Endpunkt definiert. Fehlten beide Werte, wurde eine multiple Imputation durchgeführt. Bei der Darstellung des Mittelwerts wurde für Patienten mit fehlenden Werten der Median der 100 Imputationsdatensätze verwendet.</p> <p>c: Der LS Mean, die Konfidenzintervalle und der p-Wert wurden mittels eines ANCOVA-Modells berechnet, das die prozentuale Veränderung vom Basiswert als abhängige Variable, die Behandlung und die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung als Faktoren sowie den log-transformierten Basiswert als Kovariate enthält. Dabei wurden 100 berechnete Modelle für 100 Imputationsdatensätze kombiniert.</p> <p>d: <i>Post-hoc</i>-Analyse.</p>				

Für die Endpunkterhebungen zu Monat 3 und Monat 6 zeigte die Behandlung mit Volanesorsen einen signifikanten Vorteil bei der absoluten Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte im Vergleich zu Placebo.

Die statistisch signifikante Reduktion der Nüchtern-Triglyzeridwerte unter Volanesorsen wird aufgrund der standardisierten Mittelwertdifferenz für den Monat 3 (Hedges' g

[95 % KI]: -1,42 [-1,85; -0,98]) und Monat 6 (-1,17 [-1,59; -0,75]) auch als klinisch relevant eingestuft.

Betrachtet man nur die hypertriglyzeridämischen Patienten mit diagnostiziertem FCS, stellt man fest, dass Volanesorsen hier ebenfalls zu einer drastischen Reduktion der Nüchtern-Triglyzeridwerte führte.

Ein ebenfalls als klinisch relevant eingestufteffekt von Volanesorsen auf die absolute Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte wurde zudem auch für die Patienten festgestellt, die nach 13 Wochen auf eine zweiwöchentliche Behandlung mit Volanesorsen umgestellt wurden (Hedges' g [95 % KI]: -1,10 [-1,56; -0,65]).

Die im Studienprotokoll *a priori* definierten und im Studienbericht dargestellten Sensitivitätsanalysen (siehe Tabelle 4-162) konnten die Robustheit dieser Ergebnisse untermauern. Da aus diesen Sensitivitätsanalysen kein Zusatznutzen abgeleitet wird, wird auf eine detaillierte Darstellung verzichtet.

Responderanalysen

Zur weiteren Beurteilung der klinischen Relevanz wurden verschiedene, *a priori* definierte Responderanalysen durchgeführt.

Dabei wurde zum einen für Patienten mit einem Basiswert für Nüchtern-Triglyzeride von > 500 mg/dL absolute Schwellenwerte als Responsekriterien benutzt (Tabelle 4-100), die sich aus den Risiken für Folgeerkrankungen wie akute Pankreatitiden und den Einschlusskriterien ergeben:

- 500 mg/dL: In einer zwischen 1993 und 2007 durchgeführten Studie wurde gezeigt, dass das Risiko einer akuten Pankreatitis bei Patienten mit einem Triglyzeridwert von mehr als 500 mg/dL deutlich erhöht war (Hazard Ratio [95 % KI]: 3,2 [1,99; 5,16], $p < 0,0001$) [33]. Dieser Wert wird auch in einer weiteren Publikation herangezogen [56]. Der Wert von 500 mg/dL wurde zudem als Einschlusskriterium beim Screening und der qualifizierenden Untersuchung der Patienten der Studie COMPASS herangezogen.
- Da die Einschlusskriterien der Studie COMPASS bezüglich der Nüchtern-Triglyzeridwerte im Vergleich zur pivotalen Studie APPROACH geringer waren (vergleiche Tabelle 4-16 und Tabelle 4-92), wurden für die Studie COMPASS zusätzlich geringere Schwellenwerte von 150 mg/dL und 400 mg/dL zur Darstellung der Responderanalyse ausgewählt.

Zusätzlich zu den oben genannten absoluten Schwellenwerten wurden verschiedene Werte für eine prozentuale Reduktion der Nüchtern-Triglyzeridwerte ($\geq 20\%$, $\geq 30\%$, $\geq 40\%$, $\geq 50\%$, $\geq 60\%$, $\geq 70\%$) als Responsekriterien verwendet (Tabelle 4-101).

Tabelle 4-100: Ergebnisse für „Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“ aus weiteren Untersuchungen (COMPASS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalyse für absolute Schwellenwerte

COMPASS (FAS-Population inklusive FCS-Patienten)			
	Placebo (N = 38)	Volanesorsen (N = 75)	Behandlungseffekt OR [95 % KI] ^b p-Wert
	n (%)	n (%)	
Responderanalyse für Monat 3 ^a			
Patienten mit Basiswert > 500 mg/dL	37	72	
Endpunkt < 150 mg/dL	0 (0,0)	11 (15,3)	14,93 [1,03; 215,88] p = 0,0474
Endpunkt < 200 mg/dL	0 (0,0)	27 (37,5)	46,30 [3,03; 708,32] p = 0,0059
Endpunkt < 300 mg/dL	2 (5,4)	49 (68,1)	58,07 [11,25; 299,71] p < 0,0001
Endpunkt < 400 mg/dL	3 (8,1)	53 (73,6)	48,90 [11,73; 203,89] p < 0,0001
Endpunkt < 500 mg/dL	5 (13,5)	59 (81,9)	71,96 [16,16; 320,36] p < 0,0001
Responderanalyse für Monat 6 ^a			
Patienten mit Basiswert > 500 mg/dL	37	72	
Endpunkt < 150 mg/dL	0 (0,0)	12 (16,7)	17,17 [1,16; 255,23] p = 0,0389
Endpunkt < 200 mg/dL	0 (0,0)	20 (27,8)	30,75 [2,06; 458,41] p = 0,0130
Endpunkt < 300 mg/dL	2 (5,4)	40 (55,6)	36,45 [7,26; 183,11] p < 0,0001
Endpunkt < 400 mg/dL	3 (8,1)	47 (65,3)	39,44 [9,26; 167,94] p < 0,0001
Endpunkt < 500 mg/dL	7 (18,9)	50 (69,4)	20,48 [6,19; 67,80] p < 0,0001
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (FAS); n: Anzahl der Responder; %: bezogen auf die Anzahl der Patienten mit einem Basiswert > 500 mg/dL; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall; N/A: nicht anwendbar; FAS: <i>Full Analysis Set</i></p> <p>Nach Woche 13 wurde für alle Patienten die wöchentliche Dosierung auf eine zweiwöchentliche Dosierung reduziert, es sei denn, der Patient hatte bis zum 27.05.2016 bereits ≥ 5 Monate an Dosierung erhalten.</p> <p>a: Monat 3: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 12 (Tag 78) und Woche 13 (Tag 85); Monat 6: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 25 (Tag 169) und Woche 26 (Tag 176). Falls einer dieser Werte fehlte, wurde der andere Wert als Endpunkt definiert. Patienten mit informativen fehlenden Daten wurden als Nicht-Responder angesehen. Nichtinformative fehlende Daten wurden durch multiple Imputation ersetzt. Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Responder und Nicht-Responder basiert auf den beobachteten Daten. Der prozentuale Anteil bezieht sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe der FAS-Population, deren Basiswertwert für Nüchtern-Triglyzeride bei > 500 mg/dL lag.</p> <p>b: Das OR und die dazugehörigen Konfidenzintervalle und p-Werte wurden mittels eines logistischen Regressionsmodells berechnet, das die Behandlung sowie die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung als Faktoren und den log-transformierten Basiswert als Kovariate</p>			

enthält. Dabei wurden die Werte aus 100 berechneten Modellen für 100 Imputationsdatensätze kombiniert.			
COMPASS (FAS-Population inklusive FCS-Patienten, Volanesorsen zweiwöchentlich nach Woche 13)			
	Placebo (N = 38)	Volanesorsen (N = 50) [W13]	Behandlungseffekt
	n (%)	n (%)	OR [95 % KI] ^b p-Wert
Responderanalyse für Monat 6 ^a			
Patienten mit Basiswert > 500 mg/dL	37	48	
Endpunkt < 150 mg/dL	0 (0,0)	3 (6,3)	8,26 [0,51; 133,41] p = 0,1370
Endpunkt < 200 mg/dL	0 (0,0)	6 (12,5)	14,47 [0,94; 223,42] p = 0,0557
Endpunkt < 300 mg/dL	2 (5,4)	22 (45,8)	28,00 [5,27; 148,81] p < 0,0001
Endpunkt < 400 mg/dL	3 (8,1)	27 (56,3)	29,33 [6,51; 132,22] p < 0,0001
Endpunkt < 500 mg/dL	7 (18,9)	28 (58,3)	13,55 [3,89; 47,21] p < 0,0001
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (FAS); n: Anzahl der Responder; %: bezogen auf die Anzahl der Patienten mit einem Basiswert > 500 mg/dL; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall; N/A: nicht anwendbar; FAS: <i>Full Analysis Set</i></p> <p>In der Volanesorsen-Gruppe sind nur diejenigen Patienten dargestellt, die nach Woche 13 auf eine zweiwöchentliche Dosierung umgestellt wurden.</p> <p>a: Monat 3: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 12 (Tag 78) und Woche 13 (Tag 85); Monat 6: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 25 (Tag 169) und Woche 26 (Tag 176). Falls einer dieser Werte fehlte, wurde der andere Wert als Endpunkt definiert. Patienten mit informativen fehlenden Daten wurden als Nicht-Responder angesehen. Nichtinformativ fehlende Daten wurden durch multiple Imputation ersetzt. Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Responder und Nicht-Responder basiert auf den beobachteten Daten. Der prozentuale Anteil bezieht sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe der FAS-Population, deren Basiswertwert für Nüchtern-Triglyzeride bei > 500 mg/dL lag.</p> <p>b: Das OR und die dazugehörigen Konfidenzintervalle und p-Werte wurden mittels eines logistischen Regressionsmodells berechnet, das die Behandlung sowie die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung als Faktoren und den log-transformierten Basiswert als Kovariate enthält. Dabei wurden die Werte aus 100 berechneten Modellen für 100 Imputationsdatensätze kombiniert.</p>			

Für alle oben aufgeführten Responsekriterien gibt es einen statistisch signifikanten Vorteil bei dem adjustierten OR für die mit Volanesorsen behandelten Patienten bei der Betrachtung der Gesamtpopulation. Diese Ergebnisse bestätigen damit den mittels der standardisierten Mittelwertdifferenz aufgezeigten klinisch relevanten Effekt bei der prozentualen und absoluten Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte zu Monat 3 und Monat 6. Ein ähnliches Bild zeigt sich auch für die Patienten, die nach 13 Wochen auf eine zweiwöchentliche Behandlung mit Volanesorsen umgestellt wurden. Hier konnten statistisch signifikante Vorteile bei dem adjustierten OR für die Responsekriterien von < 300 mg/dL bis < 500 mg/dL gezeigt werden.

Die im Studienprotokoll *a priori* definierten und im Studienbericht dargestellten Sensitivitätsanalysen (siehe Tabelle 4-162) konnten die Robustheit dieser Ergebnisse untermauern. Da aus diesen Sensitivitätsanalysen kein Zusatznutzen abgeleitet wird, wird auf eine detaillierte Darstellung verzichtet.

Tabelle 4-101: Ergebnisse für „Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“ aus weiteren Untersuchungen (COMPASS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalyse für prozentuale Reduktion

COMPASS (FAS-Population inklusive FCS-Patienten)			
	Placebo (N = 38)	Volanesorsen (N = 75)	Behandlungseffekt OR [95 % KI] ^b p-Wert
	n (%)	n (%)	
Responderanalyse für Monat 3^a			
Reduktion ≥ 20 %	15 (39,5)	68 (90,7)	28,51 [8,04; 101,12] p < 0,0001
Reduktion ≥ 30 %	12 (31,6)	66 (88,0)	29,92 [8,90; 100,54] p < 0,0001
Reduktion ≥ 40 %	5 (13,2)	65 (86,7)	96,02 [19,71; 467,79] p < 0,0001
Reduktion ≥ 50 %	4 (10,5)	63 (84,0)	167,30 [23,41; N/A] p < 0,0001
Reduktion ≥ 60 %	3 (7,9)	59 (78,7)	182,62 [20,04; N/A] p < 0,0001
Reduktion ≥ 70 %	2 (5,3)	50 (66,7)	53,74 [10,73; 269,20] p < 0,0001
Responderanalyse für Monat 6^a			
Reduktion ≥ 20 %	12 (31,6)	61 (81,3)	17,35 [6,00; 50,19] p < 0,0001
Reduktion ≥ 30 %	11 (28,9)	60 (80,0)	19,21 [6,43; 57,36] p < 0,0001
Reduktion ≥ 40 %	9 (23,7)	59 (78,7)	23,79 [7,59; 74,63] p < 0,0001
Reduktion ≥ 50 %	6 (15,8)	57 (76,0)	33,57 [9,55; 118,09] p < 0,0001
Reduktion ≥ 60 %	2 (5,3)	52 (69,3)	56,61 [11,61; 275,98] p < 0,0001
Reduktion ≥ 70 %	0 (0,0)	38 (50,7)	86,88 [5,83; N/A] p = 0,0012
<p>N: Patientenzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der Responder; %: bezogen auf N; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall; N/A: nicht anwendbar</p> <p>Nach Woche 13 wurde für alle Patienten die wöchentliche Dosierung auf eine zweiwöchentliche Dosierung reduziert, es sei denn, der Patient hatte bis zum 27.05.2016 bereits ≥ 5 Monate an Dosierung erhalten.</p> <p>a: Monat 3: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 12 (Tag 78) und Woche 13 (Tag 85); Monat 6: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 25 (Tag 169) und Woche 26 (Tag 176). Falls einer dieser Werte fehlte, wurde der andere Wert als Endpunkt definiert. Patienten mit informativen fehlenden Daten wurden als Nicht-Responder angesehen. Nichtinformative fehlende Daten wurden durch multiple Imputation ersetzt. Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Responder und Nicht-Responder basiert auf den beobachteten Daten. Der prozentuale Anteil bezieht sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe.</p> <p>b: Das OR und die dazugehörigen Konfidenzintervalle und p-Werte wurden mittels eines logistischen Regressionsmodells berechnet, das die Behandlung sowie die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung als Faktoren und den log-transformierten Basiswert als Kovariate</p>			

enthält. Dabei wurden die Werte aus 100 berechneten Modellen für 100 Imputationsdatensätze kombiniert.			
COMPASS (FAS-Population inklusive FCS-Patienten, Volanesorsen zweiwöchentlich nach Woche 13)			
	Placebo (N = 38)	Volanesorsen (N = 50) [W13]	Behandlungseffekt
	n (%)	n (%)	OR [95 % KI] ^b p-Wert
Responderanalyse für Monat 6 ^a			
Reduktion ≥ 20 %	12 (31,6)	37 (74,0)	11,81 [3,88; 35,90] p < 0,0001
Reduktion ≥ 30 %	11 (28,9)	36 (72,0)	12,70 [4,07; 39,64] p < 0,0001
Reduktion ≥ 40 %	9 (23,7)	35 (70,0)	15,66 [4,80; 51,11] p < 0,0001
Reduktion ≥ 50 %	6 (15,8)	33 (66,0)	21,23 [5,84; 77,19] p < 0,0001
Reduktion ≥ 60 %	2 (5,3)	29 (58,0)	35,49 [7,04; 178,96] p < 0,0001
Reduktion ≥ 70 %	0 (0,0)	19 (38,0)	57,74 [3,79; 879,06] p = 0,0035
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der Responder; %: bezogen auf N; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall; W: Woche; N/A: nicht anwendbar</p> <p>In der Volanesorsen-Gruppe sind nur diejenigen Patienten dargestellt, die nach Woche 13 auf eine zweiwöchentliche Dosierung umgestellt wurden.</p> <p>a: Monat 3: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 12 (Tag 78) und Woche 13 (Tag 85); Monat 6: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 25 (Tag 169) und Woche 26 (Tag 176). Falls einer dieser Werte fehlte, wurde der andere Wert als Endpunkt definiert. Patienten mit informativen fehlenden Daten wurden als Nicht-Responder angesehen. Nichtinformativ fehlende Daten wurden durch multiple Imputation ersetzt. Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Responder und Nicht-Responder basiert auf den beobachteten Daten. Der prozentuale Anteil bezieht sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe.</p> <p>b: Das OR und die dazugehörigen Konfidenzintervalle und p-Werte wurden mittels eines logistischen Regressionsmodells berechnet, das die Behandlung sowie die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung als Faktoren und den log-transformierten Basiswert als Kovariate enthält. Dabei wurden die Werte aus 100 berechneten Modellen für 100 Imputationsdatensätze kombiniert.</p>			

Für alle oben aufgeführten Responsekriterien gibt es einen statistisch signifikanten Vorteil bei dem adjustierten OR für die mit Volanesorsen behandelten Patienten bei der Betrachtung der Gesamtpopulation. Diese Ergebnisse bestätigen damit den mittels der standardisierten Mittelwertdifferenz aufgezeigten klinisch relevanten Effekt bei der prozentualen und absoluten Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte zu Monat 3 und Monat 6. Dasselbe Bild zeigt sich zudem auch für die Patienten, die nach 13 Wochen auf eine zweiwöchentliche Behandlung mit Volanesorsen umgestellt wurden.

Die im Studienprotokoll *a priori* definierten und im Studienbericht dargestellten Sensitivitätsanalysen (siehe Tabelle 4-162) konnten die Robustheit dieser Ergebnisse untermauern. Da aus diesen Sensitivitätsanalysen kein Zusatznutzen abgeleitet wird, wird auf eine detaillierte Darstellung verzichtet.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie COMPASS

Zusammenfassend zeigt die Studie COMPASS eine langfristige, klinisch relevante Reduktion der Nüchtern-Triglyzeridwerte bei mit Volanesorsen behandelten hypertriglyzeridämischen Patienten, die über die gesamte Studiendauer hinweg zu beobachten ist. Dies gilt insbesondere auch für die Patienten, die nach 13 Wochen auf eine zweiwöchentliche Behandlung mit Volanesorsen umgestellt wurden. Bei hypertriglyzeridämischen Patienten mit diagnostiziertem FCS ist ebenfalls eine Reduktion der Nüchtern-Triglyzeridwerte unter Volanesorsen, nicht jedoch unter Placebo festzustellen.

Ergebnisse der Studie APPROACH OLE

Nachfolgend wird für die Studie APPROACH OLE die prozentuale und absolute Veränderung (Tabelle 4-102) der Nüchtern-Triglyzeridwerte vom Basiswert zu Monat 3, Monat 6 und Monat 12 dargestellt. Zusätzlich werden zwei Responderanalysen berichtet (Tabelle 4-103 und Tabelle 4-104).

Prozentuale und absolute Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte

Tabelle 4-102: Ergebnisse für „Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“ aus weiteren Untersuchungen (APPROACH OLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – prozentuale und absolute Veränderung

APPROACH OLE (Datenschnitt 06.01.2017)				
	Basiswert	Final ^a	Absolute Veränderung zum Basiswert	Prozentuale Veränderung zum Basiswert
	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (SD)
Veränderung der Triglyzeridwerte vom Basiswert vor der ersten Volanesorsen-Gabe ^b zu Monat 3				
Behandlungsnaiv (N = 18)	18 2288 (1075)	10 789 (599)	10 -1674 (1007)	10 -64,1 (20,7)
CS6-Volanesorsen (N = 11)	11 2642 (1376)	4 1439 (1165)	4 -1920 (616)	4 -64,3 (20,6)
Veränderung der Triglyzeridwerte vom Basiswert der Indexstudie ^c zu Monat 3				
Behandlungsnaiv (N = 18)	18 2258 (1232)	10 789 (599)	10 -1642 (1225)	10 -62,3 (24,0)
CS6-Volanesorsen (N = 11)	11 2642 (1376)	4 1439 (1165)	4 -1920 (616)	4 -64,3 (20,6)
Veränderung der Triglyzeridwerte vom Basiswert der Studie APPROACH OLE ^d zu Monat 3				
Behandlungsnaiv (N = 18)	18 2288 (1075)	10 789 (599)	10 -1674 (1007)	10 -64,1 (20,7)
CS6-Volanesorsen (N = 11)	11 1469 (886)	4 1439 (1165)	4 -34 (505)	4 11,1 (46,7)
N: Patientenzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung				
Unter den behandlungsnaiven Patienten waren 17 Placebo-behandelte Patienten aus der Indexstudie APPROACH und ein Placebo-				

<p>behandelter Patient aus der Indexstudie COMPASS. Weitere elf Patienten waren mit Volanesorsen vorbehandelt und stammten ausschließlich aus der Indexstudie APPROACH.</p> <p>a: Monat 3: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 12 (Tag 78) und Woche 13 (Tag 85); falls einer dieser Werte fehlte, wurde der andere Wert als Endpunkt definiert.</p> <p>b: Basiswert behandlungsnaive Patienten: Durchschnitt der Werte für Tag 1 vor Dosierung in der Studie APPROACH OLE und dem vorausgegangenen Wert. Basiswert CS6-Volanesorsen-Patienten: Durchschnitt der Werte für Tag 1 vor Dosierung in der Indexstudie APPROACH und dem vorausgegangenen Wert; falls einer dieser Werte fehlt, wird der andere Wert als Basiswert definiert.</p> <p>c: Durchschnitt der Werte für Tag 1 vor Dosierung in der Indexstudie APPROACH oder COMPASS und dem vorausgegangenen Wert; falls einer dieser Werte fehlt, wird der andere Wert als Basiswert definiert.</p> <p>d: Durchschnitt der Werte für Tag 1 vor Dosierung in der Studie APPROACH OLE und dem vorausgegangenen Wert.</p>				
APPROACH OLE (Datenschnitt 20.06.2018)				
	Basiswert	Final ^a	Absolute Veränderung zum Basiswert	Prozentuale Veränderung zum Basiswert
	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (SD)
Veränderung der Triglyzeridwerte vom Basiswert der Indexstudie ^b zu Monat 3				
Behandlungsnaiv (N = 32)	32 2171 (1161)	29 806 (628)	29 -1490 (1200)	29 -56,6 (42,7)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	14 2641 (1228)	14 1266 (812)	14 -1374 (942)	14 -49,2 (34,8)
CS16-Volanesorsen (N = 3)	3 2288 (1524)	3 855 (651)	3 -1432 (884)	3 -64,9 (9,1)
Veränderung der Triglyzeridwerte vom Basiswert der Indexstudie ^b zu Monat 6				
Behandlungsnaiv (N = 32)	32 2171 (1161)	32 952 (624)	32 -1219 (1154)	32 -48,6 (34,0)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	14 2641 (1228)	13 1248 (927)	13 -1490 (737)	13 -54,8 (23,8)
CS16-Volanesorsen (N = 3)	3 2288 (1524)	3 1215 (610)	3 -1073 (1070)	3 -43,0 (19,7)
Veränderung der Triglyzeridwerte vom Basiswert der Indexstudie ^b zu Monat 12				
Behandlungsnaiv (N = 32)	32 2171 (1161)	29 1306 (951)	29 -900 (1168)	29 -32,7 (48,5)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	14 2641 (1228)	12 1670 (1198)	12 -1051 (1138)	12 -35,1 (45,6)
CS16-Volanesorsen (N = 3)	3 2288 (1524)	3 1369 (897)	3 -919 (991)	3 -39,9 (34,2)
Veränderung der Triglyzeridwerte vom Basiswert der Studie APPROACH OLE ^c zu Monat 3				
Behandlungsnaiv (N = 51)	51 2341 (1193)	47 804 (564)	47 -1635 (1144)	47 -59,8 (37,0)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	14 1523 (946)	14 1266 (812)	14 -257 (733)	14 -8,6 (42,4)
CS16-Volanesorsen (N = 3)	3 2081 (706)	3 855 (651)	3 -1225 (344)	3 -62,6 (20,2)

Veränderung der Triglyzeridwerte vom Basiswert der Studie APPROACH OLE^c zu Monat 6				
Behandlungsnaiv (N = 51)	51 2341 (1193)	49 1032 (695)	49 -1317 (1215)	49 -45,5 (42,9)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	14 1523 (946)	13 1248 (927)	13 -268 (905)	13 -0,2 (51,7)
CS16-Volanesorsen (N = 3)	3 2081 (706)	3 1215 (610)	3 -866 (105)	3 -44,4 (12,5)
Veränderung der Triglyzeridwerte vom Basiswert der Studie APPROACH OLE^c zu Monat 12				
Behandlungsnaiv (N = 51)	51 2341 (1193)	39 1345 (959)	39 -846 (1119)	39 -31,6 (44,6)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	14 1523 (946)	12 1670 (1198)	12 71 (647)	12 10,8 (45,5)
CS16-Volanesorsen (N = 3)	3 2081 (706)	3 1369 (897)	3 -712 (192)	3 -40,6 (28,2)
<p>N: Patientenzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung</p> <p>Unter den behandlungsnaiven Patienten waren 19 neu in die Studie APPROACH OLE aufgenommene Patienten sowie 30 Placebo-behandelte Patienten aus der Indexstudie APPROACH (CS6) und zwei Placebo-behandelte Patienten aus den Indexstudie COMPASS (CS16). Weitere 17 Patienten waren mit Volanesorsen vorbehandelt, davon stammten 14 Patienten aus der Indexstudie APPROACH und drei Patienten aus der Indexstudie COMPASS.</p> <p>a: Monat 3: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 12 (Tag 78) und Woche 13 (Tag 85); Monat 6: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 25 (Tag 169) und Woche 26 (Tag 176); Monat 12: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 50 (Tag 344) und Woche 52 (Tag 358). Falls einer dieser Werte fehlte, wurde der andere Wert als Endpunkt definiert.</p> <p>b: Durchschnitt der Werte für Tag 1 vor Dosierung in der Indexstudie APPROACH oder COMPASS und dem vorausgegangenen Wert; falls einer dieser Werte fehlt, wird der andere Wert als Basiswert definiert.</p> <p>c: Durchschnitt der Werte für Tag 1 vor Dosierung in der Studie APPROACH OLE und dem vorausgegangenen Wert.</p>				

Die Untersuchung der prozentualen und absoluten Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte zeigt sowohl bei den behandlungsnaiven als auch bei den mit Volanesorsen vorbehandelten Patienten eine deutliche Reduktion der Werte dieses patientenrelevanten Endpunktes (Tabelle 4-102). Darüber hinaus wird deutlich, dass die Reduktion bei den Patienten aus den Indexstudien APPROACH und COMPASS auch über einen Zeitraum von bis zu insgesamt 24 Behandlungsmonaten hinweg anhält und so die Langzeitwirksamkeit von Volanesorsen in FCS-Patienten demonstriert. Weitere Ergebnisse für einen Behandlungszeitraum von bis zu 104 Wochen in der Studie APPROACH OLE liegen vor und zeigen einen vergleichbaren Trend.

Responderanalysen

Zur weiteren Beurteilung der klinischen Relevanz wurden verschiedene, *a priori* definierte Responderanalysen durchgeführt.

Dabei wurde zum einen für Patienten mit einem Basiswert für Nüchtern-Triglyzeride von ≥ 750 mg/dL absolute Schwellenwerte als Responsekriterien benutzt (Tabelle 4-103), die sich aus den diagnostischen Kriterien, dem klinischen Erscheinungsbild und den Risiken für Folgeerkrankungen wie akute Pankreatitiden ergeben:

- 750 mg/dL: Dieser Wert wurde als Einschlusskriterium beim Screening der Patienten der Studie APPROACH herangezogen, die zu diesem Zeitpunkt einen Wert von ≥ 750 mg/dL aufweisen mussten. Zudem hatten Patienten mit einer schweren Hypertriglyzeridämie und Triglyzeridwerten von ≥ 750 mg/dL einen schwereren Verlauf einer akuten Pankreatitis im Vergleich zu Patienten mit normalen oder nur moderat erhöhten Triglyzeridwerten [39].
- 500 mg/dL: In einer zwischen 1993 und 2007 durchgeführten Studie wurde gezeigt, dass das Risiko einer akuten Pankreatitis bei Patienten mit einem Triglyzeridwert von mehr als 500 mg/dL deutlich erhöht war (Hazard Ratio [95 % Konfidenzintervall]: 3,2 [1,99; 5,16], $p < 0,0001$) [33]. Dieser Wert wird auch in einer weiteren Publikation herangezogen [56].
- 880 mg/dL: Dieser Schwellenwert ist allgemein als charakteristischer Wert für Nüchtern-Triglyzeride in FCS-Patienten anerkannt [6, 38, 57, 58] und wird zudem im Rahmen der Einschlusskriterien dieser Studie als eine Kenngröße zum Nachweis einer Chylomikronämie herangezogen. Zudem besteht laut der europäischen Leitlinie zum Management von Dyslipidämien ab einem Wert von 880 mg/dL ein klinisch bedeutsames Risiko einer Pankreatitis [38].
- 1000 mg/dL: Dieser Wert spielt eine zentrale Rolle bei der Risikobewertung in FCS-Patienten. So konnte in einer prospektiven Beobachtungsstudie gezeigt werden, dass Patienten mit einer schweren Hypertriglyzeridämie von ≥ 1000 mg/dL einer intensiveren Pflege bedürfen, ein vermehrtes Vorkommen einer pankreatischen Nekrose haben, ihre Organe häufiger versagen, und letztendlich eine erhöhte Sterblichkeit zeigen [22]. Darüber hinaus entwickelten in einer retrospektiven Studie mit 5500 erwachsenen Patienten mit schwerer Hypertriglyzeridämie von mehr als 1000 mg/dL insgesamt 5,4 % der Patienten eine akute Pankreatitis innerhalb eines siebenjährigen Zeitraums. Patienten mit einer akuten Pankreatitis hatten dabei einen signifikant höheren Basiswert für Triglyzeride als Patienten ohne akute Pankreatitis. Dabei wurde geschätzt, dass ab 1000 mg/dL für jede Erhöhung der Triglyzeridwerte um 100 mg/dL die Wahrscheinlichkeit einer akuten Pankreatitis um 3 % ansteigt [34].

Zusätzlich zu den oben genannten absoluten Schwellenwerten wurden verschiedene Werte für eine prozentuale Reduktion der Nüchtern-Triglyzeridwerte (≥ 20 %, ≥ 30 %, ≥ 40 %, ≥ 50 %, ≥ 60 %, ≥ 70 %) als Responsekriterien verwendet (Tabelle 4-104).

Tabelle 4-103: Ergebnisse für „Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“ aus weiteren Untersuchungen (APPROACH OLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen für absolute Schwellenwerte

APPROACH OLE (Datenschnitt 06.01.2017)		
	Behandlungsnaiv (N = 18) n (%)	CS6-Volanesorsen (N = 11) n (%)
Responderanalyse für Monat 3^a (vom Basiswert vor der ersten Volanesorsen-Gabe^b)		
Patienten mit Basiswert \geq 750 mg/dL	9	4
Endpunkt < 500 mg/dL	3 (33,3)	1 (25,0)
Endpunkt < 750 mg/dL	4 (44,4)	1 (25,0)
Endpunkt < 880 mg/dL	6 (66,7)	1 (25,0)
Endpunkt < 1000 mg/dL	7 (77,8)	1 (25,0)
Responderanalyse für Monat 3^a (vom Basiswert der Indexstudie^c)		
Patienten mit Basiswert \geq 750 mg/dL	8	4
Endpunkt < 500 mg/dL	2 (25,0)	1 (25,0)
Endpunkt < 750 mg/dL	3 (37,5)	1 (25,0)
Endpunkt < 880 mg/dL	5 (62,5)	1 (25,0)
Endpunkt < 1000 mg/dL	6 (75,0)	1 (25,0)
Responderanalyse für Monat 3^a (vom Basiswert der Studie APPROACH OLE^d)		
Patienten mit Basiswert \geq 750 mg/dL	9	3
Endpunkt < 500 mg/dL	3 (33,3)	0 (0,0)
Endpunkt < 750 mg/dL	4 (44,4)	0 (0,0)
Endpunkt < 880 mg/dL	6 (66,7)	0 (0,0)
Endpunkt < 1000 mg/dL	7 (77,8)	0 (0,0)
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; %: bezogen auf die Anzahl der Patienten mit einem Basiswert von \geq 750 mg/dL</p> <p>Unter den behandlungsnaiven Patienten waren 17 Placebo-behandelte Patienten aus der Indexstudie APPROACH und ein Placebo-behandelter Patient aus der Indexstudie COMPASS. Weitere elf Patienten waren mit Volanesorsen vorbehandelt und stammten ausschließlich aus der Indexstudie APPROACH.</p> <p>a: Monat 3: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 12 (Tag 78) und Woche 13 (Tag 85); falls einer dieser Werte fehlte, wurde der andere Wert als Endpunkt definiert.</p> <p>b: Basiswert behandlungsnaive Patienten: Durchschnitt der Werte für Tag 1 vor Dosierung in der Studie APPROACH OLE und dem vorausgegangenen Wert. Basiswert CS6-Volanesorsen-Patienten: Durchschnitt der Werte für Tag 1 vor Dosierung in der Indexstudie APPROACH und dem vorausgegangenen Wert; falls einer dieser Werte fehlt, wird der andere Wert als Basiswert definiert.</p> <p>c: Durchschnitt der Werte für Tag 1 vor Dosierung in der Indexstudie APPROACH oder COMPASS und dem vorausgegangenen Wert; falls einer dieser Werte fehlt, wird der andere Wert als Basiswert definiert.</p> <p>d: Durchschnitt der Werte für Tag 1 vor Dosierung in der Studie APPROACH OLE und dem vorausgegangenen Wert.</p>		

APPROACH OLE (Datenschnitt 20.06.2018)			
Vergleich zum Basiswert der Indexstudie			
	Behandlungsnaiv (N = 32) n (%)	CS6-Volanesorsen (N = 14) n (%)	CS16-Volanesorsen (N = 3) n (%)
Responderanalyse für Monat 3^a (vom Basiswert der Indexstudie^b)			
Patienten mit Basiswert ≥ 750 mg/dL	27	14	3
Endpunkt < 500 mg/dL	10 (37,0)	3 (21,4)	1 (33,3)
Endpunkt < 750 mg/dL	15 (55,6)	3 (21,4)	2 (66,7)
Endpunkt < 880 mg/dL	18 (66,7)	4 (28,6)	2 (66,7)
Endpunkt < 1000 mg/dL	20 (74,1)	4 (28,6)	2 (66,7)
Responderanalyse für Monat 6^a (vom Basiswert der Indexstudie^b)			
Patienten mit Basiswert ≥ 750 mg/dL	30	13	3
Endpunkt < 500 mg/dL	6 (20,0)	2 (15,4)	0 (0,0)
Endpunkt < 750 mg/dL	14 (46,7)	3 (23,1)	1 (33,3)
Endpunkt < 880 mg/dL	16 (53,3)	4 (30,8)	1 (33,3)
Endpunkt < 1000 mg/dL	21 (70,0)	6 (46,2)	1 (33,3)
Responderanalyse für Monat 12^a (vom Basiswert der Indexstudie^b)			
Patienten mit Basiswert ≥ 750 mg/dL	27	12	3
Endpunkt < 500 mg/dL	3 (11,1)	1 (8,3)	1 (33,3)
Endpunkt < 750 mg/dL	9 (33,3)	3 (25,0)	1 (33,3)
Endpunkt < 880 mg/dL	10 (37,0)	3 (25,0)	1 (33,3)
Endpunkt < 1000 mg/dL	11 (40,7)	4 (33,3)	1 (33,3)
Vergleich zum Basiswert der Studie APPROACH OLE			
	Behandlungsnaiv (N = 51) n (%)	CS6-Volanesorsen (N = 14) n (%)	CS16-Volanesorsen (N = 3) n (%)
Responderanalyse für Monat 3^a (vom Basiswert der Studie APPROACH OLE^c)			
Patienten mit Basiswert ≥ 750 mg/dL	42	12	3
Endpunkt < 500 mg/dL	12 (28,6)	1 (8,3)	1 (33,3)
Endpunkt < 750 mg/dL	23 (54,8)	1 (8,3)	2 (66,7)
Endpunkt < 880 mg/dL	27 (64,3)	2 (16,7)	2 (66,7)
Endpunkt < 1000 mg/dL	30 (71,4)	2 (16,7)	2 (66,7)
Responderanalyse für Monat 6^a (vom Basiswert der Studie APPROACH OLE^c)			
Patienten mit Basiswert ≥ 750 mg/dL	43	11	3

Endpunkt < 500 mg/dL	9 (20,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Endpunkt < 750 mg/dL	18 (41,9)	1 (9,1)	1 (33,3)
Endpunkt < 880 mg/dL	20 (46,5)	2 (18,2)	1 (33,3)
Endpunkt < 1000 mg/dL	25 (58,1)	4 (36,4)	1 (33,3)
Responderanalyse für Monat 12^a (vom Basiswert der Studie APPROACH OLE^c)			
Patienten mit Basiswert ≥ 750 mg/dL	35	11	3
Endpunkt < 500 mg/dL	4 (11,4)	0 (0,0)	1 (33,3)
Endpunkt < 750 mg/dL	11 (31,4)	2 (18,2)	1 (33,3)
Endpunkt < 880 mg/dL	12 (34,3)	2 (18,2)	1 (33,3)
Endpunkt < 1000 mg/dL	13 (37,1)	3 (27,3)	1 (33,3)
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; %: bezogen auf die Anzahl der Patienten mit einem Basiswert von ≥ 750 mg/dL</p> <p>Unter den behandlungsnaiven Patienten waren 19 neu in die Studie APPROACH OLE aufgenommene Patienten sowie 30 Placebo-behandelte Patienten aus der Indexstudie APPROACH (CS6) und zwei Placebo-behandelte Patienten aus den Indexstudie COMPASS (CS16). Weitere 17 Patienten waren mit Volanesorsen vorbehandelt, davon stammten 14 Patienten aus der Indexstudie APPROACH und drei Patienten aus der Indexstudie COMPASS.</p> <p>a: Monat 3: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 12 (Tag 78) und Woche 13 (Tag 85); Monat 6: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 25 (Tag 169) und Woche 26 (Tag 176); Monat 12: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 50 (Tag 344) und Woche 52 (Tag 358). Falls einer dieser Werte fehlte, wurde der andere Wert als Endpunkt definiert.</p> <p>b: Durchschnitt der Werte für Tag 1 vor Dosierung in der Indexstudie APPROACH oder COMPASS und dem vorausgegangenen Wert; falls einer dieser Werte fehlt, wird der andere Wert als Basiswert definiert.</p> <p>c: Durchschnitt der Werte für Tag 1 vor Dosierung in der Studie APPROACH OLE und dem vorausgegangenen Wert.</p>			

Betrachtet man die Werte für den Vergleich der Veränderung vom Basiswert der Indexstudie, zeigten für den Monat 12 insgesamt neun bzw. zehn von den 27 behandlungsnaiven Patienten mit einem Basiswert von ≥ 750 mg/dL Nüchtern-Triglyzeridwerte von < 750 mg/dL (33,3 %) bzw. < 880 mg/dL (37,0 %), bei den mit Volanesorsen vorbehandelten Patienten waren dies drei Patienten (25,0 %) aus der CS6-Volanesorsen-Gruppe bzw. ein Patient (33,3 %) aus der CS16-Volanesorsen-Gruppe (Datenschnitt vom 20.06.2018, Tabelle 4-103).

Tabelle 4-104: Ergebnisse für „Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“ aus weiteren Untersuchungen (APPROACH OLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen für prozentuale Reduktion

APPROACH OLE (Datenschnitt 06.01.2017)		
	Behandlungsnaiv (N = 18) n (%)	CS6-Volanesorsen (N = 11) n (%)
Responderanalyse für Monat 3^a (vom Basiswert vor der ersten Volanesorsen-Gabe^b)		
Auswertbare Patienten	10	4
Reduktion ≥ 20 %	10 (100,0)	4 (100,0)
Reduktion ≥ 30 %	9 (90,0)	4 (100,0)
Reduktion ≥ 40 %	8 (80,0)	4 (100,0)
Reduktion ≥ 50 %	8 (80,0)	3 (75,0)

Reduktion \geq 60 %	7 (70,0)	1 (25,0)	
Reduktion \geq 70 %	4 (40,0)	1 (25,0)	
Responderanalyse für Monat 3^a (vom Basiswert der Indexstudie^c)			
Auswertbare Patienten	10	4	
Reduktion \geq 20 %	9 (90,0)	4 (100,0)	
Reduktion \geq 30 %	8 (80,0)	4 (100,0)	
Reduktion \geq 40 %	8 (80,0)	4 (100,0)	
Reduktion \geq 50 %	7 (70,0)	3 (75,0)	
Reduktion \geq 60 %	7 (70,0)	1 (25,0)	
Reduktion \geq 70 %	5 (50,0)	1 (25,0)	
Responderanalyse für Monat 3^a (vom Basiswert der Studie APPROACH OLE^d)			
Auswertbare Patienten	10	4	
Reduktion \geq 20 %	10 (100,0)	1 (25,0)	
Reduktion \geq 30 %	9 (90,0)	0 (0,0)	
Reduktion \geq 40 %	8 (80,0)	0 (0,0)	
Reduktion \geq 50 %	8 (80,0)	0 (0,0)	
Reduktion \geq 60 %	7 (70,0)	0 (0,0)	
Reduktion \geq 70 %	4 (40,0)	0 (0,0)	
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; %: bezogen auf die Anzahl der auswertbaren Patienten</p> <p>Unter den behandlungsnaiven Patienten waren 17 Placebo-behandelte Patienten aus der Indexstudie APPROACH und ein Placebo-behandelter Patient aus der Indexstudie COMPASS. Weitere elf Patienten waren mit Volanesorsen vorbehandelt und stammten ausschließlich aus der Indexstudie APPROACH.</p> <p>a: Monat 3: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 12 (Tag 78) und Woche 13 (Tag 85); falls einer dieser Werte fehlte, wurde der andere Wert als Endpunkt definiert.</p> <p>b: Basiswert behandlungsnaive Patienten: Durchschnitt der Werte für Tag 1 vor Dosierung in der Studie APPROACH OLE und dem vorausgegangenen Wert. Basiswert CS6-Volanesorsen-Patienten: Durchschnitt der Werte für Tag 1 vor Dosierung in der Indexstudie APPROACH und dem vorausgegangenen Wert; falls einer dieser Werte fehlt, wird der andere Wert als Basiswert definiert.</p> <p>c: Durchschnitt der Werte für Tag 1 vor Dosierung in der Indexstudie APPROACH oder COMPASS und dem vorausgegangenen Wert; falls einer dieser Werte fehlt, wird der andere Wert als Basiswert definiert.</p> <p>d: Durchschnitt der Werte für Tag 1 vor Dosierung in der Studie APPROACH OLE und dem vorausgegangenen Wert.</p>			
APPROACH OLE (Datenschnitt 20.06.2018)			
Vergleich zum Basiswert der Indexstudie			
	Behandlungsnaiv (N = 32) n (%)	CS6-Volanesorsen (N = 14) n (%)	CS16-Volanesorsen (N = 3) n (%)
Responderanalyse für Monat 3^a (vom Basiswert der Indexstudie^b)			
Auswertbare Patienten	29	14	3
Reduktion \geq 20 %	25 (86,2)	13 (92,9)	3 (100,0)
Reduktion \geq 30 %	23 (79,3)	11 (78,6)	3 (100,0)
Reduktion \geq 40 %	22 (75,9)	9 (64,3)	3 (100,0)
Reduktion \geq 50 %	21 (72,4)	8 (57,1)	3 (100,0)
Reduktion \geq 60 %	21 (72,4)	6 (42,9)	2 (66,7)

Reduktion \geq 70 %	17 (58,6)	2 (14,3)	1 (33,3)
Responderanalyse für Monat 6^a (vom Basiswert der Indexstudie^b)			
Auswertbare Patienten	32	13	3
Reduktion \geq 20 %	28 (87,5)	12 (92,3)	3 (100,0)
Reduktion \geq 30 %	25 (78,1)	11 (84,6)	2 (66,7)
Reduktion \geq 40 %	20 (62,5)	8 (61,5)	2 (66,7)
Reduktion \geq 50 %	16 (50,0)	8 (61,5)	2 (66,7)
Reduktion \geq 60 %	13 (40,6)	6 (46,2)	0 (0,0)
Reduktion \geq 70 %	10 (31,3)	4 (30,8)	0 (0,0)
Responderanalyse für Monat 12^a (vom Basiswert der Indexstudie^b)			
Auswertbare Patienten	29	12	3
Reduktion \geq 20 %	20 (69,0)	9 (75,0)	2 (66,7)
Reduktion \geq 30 %	18 (62,1)	7 (58,3)	2 (66,7)
Reduktion \geq 40 %	16 (55,2)	6 (50,0)	2 (66,7)
Reduktion \geq 50 %	15 (51,7)	6 (50,0)	1 (33,3)
Reduktion \geq 60 %	12 (41,4)	5 (41,7)	1 (33,3)
Reduktion \geq 70 %	6 (20,7)	3 (25,0)	0 (0,0)
Vergleich zum Basiswert der Studie APPROACH OLE			
	Behandlungsnaiv (N = 51) n (%)	CS6-Volanesorsen (N = 14) n (%)	CS16-Volanesorsen (N = 3) n (%)
Responderanalyse für Monat 3^a (vom Basiswert der Studie APPROACH OLE^c)			
Auswertbare Patienten	47	14	3
Reduktion \geq 20 %	42 (89,4)	6 (42,9)	3 (100,0)
Reduktion \geq 30 %	41 (87,2)	5 (35,7)	3 (100,0)
Reduktion \geq 40 %	38 (80,9)	4 (28,6)	3 (100,0)
Reduktion \geq 50 %	37 (78,7)	2 (14,3)	2 (66,7)
Reduktion \geq 60 %	33 (70,2)	2 (14,3)	2 (66,7)
Reduktion \geq 70 %	24 (51,1)	0 (0,0)	1 (33,3)
Responderanalyse für Monat 6^a (vom Basiswert der Studie APPROACH OLE^c)			
Auswertbare Patienten	49	13	3
Reduktion \geq 20 %	39 (79,6)	5 (38,5)	3 (100,0)
Reduktion \geq 30 %	35 (71,4)	3 (23,1)	3 (100,0)
Reduktion \geq 40 %	31 (63,3)	3 (23,1)	2 (66,7)
Reduktion \geq 50 %	26 (53,1)	2 (15,4)	1 (33,3)
Reduktion \geq 60 %	21 (42,9)	2 (15,4)	0 (0,0)
Reduktion \geq 70 %	16 (32,7)	1 (7,7)	0 (0,0)

Responderanalyse für Monat 12^a (vom Basiswert der Studie APPROACH OLE^c)			
Auswertbare Patienten	39	12	3
Reduktion \geq 20 %	27 (69,2)	5 (41,7)	3 (100,0)
Reduktion \geq 30 %	24 (61,5)	2 (16,7)	1 (33,3)
Reduktion \geq 40 %	22 (56,4)	1 (8,3)	1 (33,3)
Reduktion \geq 50 %	19 (48,7)	0 (0,0)	1 (33,3)
Reduktion \geq 60 %	11 (28,2)	0 (0,0)	1 (33,3)
Reduktion \geq 70 %	7 (17,9)	0 (0,0)	1 (33,3)

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Full Analysis Set*); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; %: bezogen auf die Anzahl der auswertbaren Patienten

Unter den behandlungsnaiven Patienten waren 19 neu in die Studie APPROACH OLE aufgenommene Patienten sowie 30 Placebo-behandelte Patienten aus der Indexstudie APPROACH (CS6) und zwei Placebo-behandelte Patienten aus den Indexstudie COMPASS (CS16). Weitere 17 Patienten waren mit Volanesorsen vorbehandelt, davon stammten 14 Patienten aus der Indexstudie APPROACH und drei Patienten aus der Indexstudie COMPASS.

a: Monat 3: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 12 (Tag 78) und Woche 13 (Tag 85); Monat 6: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 25 (Tag 169) und Woche 26 (Tag 176); Monat 12: Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 50 (Tag 344) und Woche 52 (Tag 358). Falls einer dieser Werte fehlte, wurde der andere Wert als Endpunkt definiert.

b: Durchschnitt der Werte für Tag 1 vor Dosierung in der Indexstudie APPROACH oder COMPASS und dem vorausgegangenen Wert; falls einer dieser Werte fehlt, wird der andere Wert als Basiswert definiert.

c: Durchschnitt der Werte für Tag 1 vor Dosierung in der Studie APPROACH OLE und dem vorausgegangenen Wert.

Die überwiegende Anzahl der Patienten zeigte eine langfristige prozentuale Reduktion der Nüchtern-Triglyzeridwerte von mindestens \geq 40 % im Vergleich zur Indexstudie (Tabelle 4-104).

Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie APPROACH OLE

Zusammenfassend zeigen sowohl die prozentuale und absolute Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte als auch die Responderanalysen eine deutliche Reduktion dieses patientenrelevanten Endpunktes und damit die Wirksamkeit und Langzeitwirksamkeit von Volanesorsen, insbesondere auch bei einer Reduktion der Dosierungsfrequenz auf eine zweiwöchentliche Behandlung.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext der Studien COMPASS und APPROACH OLE wurden in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 gemacht.

4.3.2.3.2 Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen – weitere Untersuchungen

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-105: Operationalisierung von „Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung																		
APPROACH OLE	<p>Die Patienten berichteten wöchentlich die maximale Intensität abdominaler Schmerzen in einem elektronischen Tagebuch, wobei der Schmerz einer numerischen Rating-Skala (NRS) von 0–10 zugeordnet werden konnte. Dabei entsprach kein Schmerz dem Wert 0, ein leichter Schmerz den Werten 1–3, ein moderater Schmerz den Werten 4–6 und ein schwerwiegender Schmerz den Werten 7–10.</p> <p><i>In diesem Dossier dargestellt werden:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit patientenberichteten abdominalen Schmerzen während der Behandlungsphase (definiert als Tag von der ersten Dosierung bis zur letzten Dosierung + 28 Tage) • Durchschnitt der maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Behandlungsphase • Größte maximale Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Behandlungsphase • Veränderung des Durchschnitts der maximalen Intensität und der größten maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Behandlungsphase im Vergleich zum Basiswert der Indexstudie bei Patienten mit patientenberichteten abdominalen Schmerzen während der Basiswerkerhebung <p><i>Zeitraum der Endpunkterhebung:</i></p> <p>Als Basiswert der Indexstudie für Gruppe 1 (FCS-Patienten aus der Indexstudie APPROACH [CS6]) wurde der Durchschnitt der maximalen Intensität bzw. die größte maximale Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während des Screenings und Woche 1 der Indexstudie definiert.</p> <p>Als Basiswert der offenen Studie APPROACH OLE wurde für alle Gruppen der Durchschnitt der maximalen Intensität bzw. die größte maximale Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der vier Wochen (inklusive Woche 1 der Studie) vor der ersten Dosierung dieser Studie definiert.</p> <p>Die patientenberichteten Werte wurden den jeweiligen Zeitfenstern einer Visite zugeordnet, die folgendermaßen spezifiziert waren:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Zuordnung zur Visite (Woche)</th> <th>Geplanter Studientag</th> <th>Zeitfenster (Tag)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Screening</td> <td>-56 bis -1</td> <td>< 1</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>8</td> <td>5–11</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>15</td> <td>12–18</td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>$(n-1) \times 7 + 1$</td> <td>$(n-1) \times 7 - 2$ bis $(n-1) \times 7 + 4$</td> </tr> </tbody> </table> <p>Hatten Patienten mehrfache Werte innerhalb eines solchen Zeitfensters, wurde der schlechteste (höchste) Wert in der Zusammenfassung und Analyse des Endpunktes berichtet. Werte, die während der ersten Woche der Studie erhoben wurden, werden nicht der Behandlungsphase zugeordnet, da Symptome jeweils für die vorausgegangene Woche retrospektiv berichtet wurden.</p> <p><i>Imputation fehlender Werte:</i></p> <p>Fehlende Werte nach dem Basiswert wurden mittels <i>Next Observation Carried Back</i> (NOCB) imputiert, wenn ein nachfolgender Wert verfügbar war. Fehlende Werte nach dem letzten nicht fehlenden Wert eines Patienten wurden nicht ersetzt.</p>	Zuordnung zur Visite (Woche)	Geplanter Studientag	Zeitfenster (Tag)	Screening	-56 bis -1	< 1	1	1	1	2	8	5–11	3	15	12–18	n	$(n-1) \times 7 + 1$	$(n-1) \times 7 - 2$ bis $(n-1) \times 7 + 4$
Zuordnung zur Visite (Woche)	Geplanter Studientag	Zeitfenster (Tag)																	
Screening	-56 bis -1	< 1																	
1	1	1																	
2	8	5–11																	
3	15	12–18																	
n	$(n-1) \times 7 + 1$	$(n-1) \times 7 - 2$ bis $(n-1) \times 7 + 4$																	

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 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APPROACH OLE	- a, b	Nein ^a	Nein ^a	Ja	Ja	Hoch
a: Bei APPROACH OLE handelt es sich um eine offene, einarmige Langzeitstudie. b: Bei diesem Studiendesign muss grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden, auch wenn eine Einschätzung des Verzerrungspotentials aufgrund der in Abschnitt 4.2.4 gegebenen Kriterien nicht zielführend ist.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das hohe Verzerrungspotential des patientenrelevanten Endpunktes „Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen“ der Studie APPROACH OLE ergibt sich aus der Tatsache, dass es sich hierbei um eine offene, einarmige Langzeitstudie handelt. Bei diesem Studiendesign muss grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden, auch wenn eine Einschätzung des Verzerrungspotentials aufgrund der in Abschnitt 4.2.4 gegebenen Kriterien nicht zielführend ist. Darüber hinaus ist allerdings festzustellen, dass der Endpunkt wie geplant ausgewertet und die Ergebnisse im Studienbericht dargestellt wurde, so dass eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung daher nicht gegeben ist.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Abdominale Schmerzen sind eines der Leitsymptome von FCS, und Patienten erfahren deren Intensität von leicht bis schwerwiegend. Diese Beschwerden können wiederholt und mehrfach pro Woche auftreten [18, 31, 44] und den Alltag der Patienten beeinträchtigen.

Ergebnisse der Studie APPROACH OLE

Dargestellt sind nachfolgend der Anteil der Patienten mit patientenberichteten abdominalen Schmerzen während der Behandlungsphase sowie der Durchschnitt der maximalen Intensität und die größte maximale Intensität dieser Schmerzen.

Tabelle 4-107: Ergebnisse für „Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen“ aus weiteren Untersuchungen (APPROACH OLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPROACH OLE (Datenschnitt 06.01.2017)		
	Behandlungsnaiv (N = 18)	CS6-Volanesorsen (N = 11)
Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen im Vergleich zum Basiswert der Studie APPROACH OLE ^a		
Anteil der Patienten mit patientenberichteten abdominalen Schmerzen während der Basiswerterhebung [n (%)]	2 (11,1)	0 (0,0)
Anteil der Patienten mit patientenberichteten abdominalen Schmerzen während der Behandlungsphase [n (%)]	4 (22,2)	0 (0,0)
Durchschnitt der maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Basiswerterhebung		
n	17	11
Durchschnitt (SD)	0,3 (0,9)	0,0 (0,0)
[95 % KI]	[-0,2; 0,8]	[NC; NC]
Größte maximale Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Basiswerterhebung		
n	17	11
Durchschnitt (SD)	1 (2)	0 (0)
[95 % KI]	[0; 2]	[NC; NC]
Größte maximale Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Basiswerterhebung		
0 (kein Schmerz) [n (%)]	15 (83,3)	11 (100,0)
1–3 (leicht) [n (%)]	0 (0,0)	0 (0,0)
4–6 (moderat) [n (%)]	0 (0,0)	0 (0,0)
7–10 (schwerwiegend) [n (%)]	2 (11,1)	0 (0,0)
Durchschnitt der maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Behandlungsphase		
n	16	7
Durchschnitt (SD)	1,1 (2,6)	0,0 (0,0)
[95 % KI]	[-0,3; 2,5]	[NC; NC]
Größte maximale Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Behandlungsphase		
n	16	7
Durchschnitt (SD)	2 (3)	0 (0)
[95 % KI]	[0; 4]	[NC; NC]
Größte maximale Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Behandlungsphase		
0 (kein Schmerz) [n (%)]	12 (66,7)	7 (63,6)

1–3 (leicht) [n (%)]	0 (0,0)	0 (0,0)
4–6 (moderat) [n (%)]	1 (5,6)	0 (0,0)
7–10 (schwerwiegend) [n (%)]	3 (16,7)	0 (0,0)
Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen im Vergleich zum Basiswert der Indexstudie^b		
Anteil der Patienten mit patientenberichteten abdominalen Schmerzen während der Basiswerterhebung [n (%)]	8 (44,4)	3 (27,3)
Anteil der Patienten mit patientenberichteten abdominalen Schmerzen während der Behandlungsphase [n (%)]	4 (22,2)	0 (0,0)
Durchschnitt der maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Basiswerterhebung		
n	17	11
Durchschnitt (SD)	0,8 (1,2)	0,8 (1,7)
[95 % KI]	[0,2; 1,4]	[-0,4; 1,9]
Größte maximale Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Basiswerterhebung		
n	17	11
Durchschnitt (SD)	3 (3)	1 (3)
[95 % KI]	[1; 4]	[0; 3]
Größte maximale Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Basiswerterhebung		
0 (kein Schmerz) [n (%)]	9 (50,0)	8 (72,7)
1–3 (leicht) [n (%)]	2 (11,1)	1 (9,1)
4–6 (moderat) [n (%)]	2 (11,1)	0 (0,0)
7–10 (schwerwiegend) [n (%)]	4 (22,2)	2 (18,2)
Durchschnitt der maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Behandlungsphase		
n	15	7
Durchschnitt (SD)	1,2 (2,7)	0,0 (0,0)
[95 % KI]	[-0,3; 2,7]	[NC; NC]
Größte maximale Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Behandlungsphase		
n	15	7
Durchschnitt (SD)	2 (4)	0 (0)
[95 % KI]	[0; 4]	[NC; NC]
Größte maximale Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Behandlungsphase		
0 (kein Schmerz) [n (%)]	11 (61,1)	7 (63,6)
1–3 (leicht) [n (%)]	0 (0,0)	0 (0,0)
4–6 (moderat) [n (%)]	1 (5,6)	0 (0,0)
7–10 (schwerwiegend) [n (%)]	3 (16,7)	0 (0,0)
N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; %: bezogen auf N; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall; NC: Nicht berechnet		
Unter den behandlungsnaiven Patienten waren 17 Placebo-behandelte Patienten aus der Indexstudie APPROACH und ein Placebo-behandelter Patient aus der Indexstudie COMPASS. Weitere elf Patienten waren mit Volanesorsen vorbehandelt und stammten ausschließlich aus der Indexstudie APPROACH.		
Fehlende Werte nach dem Basiswert wurden mittels <i>Next Observation Carried Back</i> (NOCB) imputiert, wenn ein nachfolgender Wert		

verfügbar war. Fehlende Werte nach dem letzten nicht fehlenden Wert eines Patienten wurden nicht ersetzt.			
Hatten Patienten mehrfache Werte innerhalb eines solchen Zeitfensters, wurde der schlechteste (höchste) Wert in der Zusammenfassung und Analyse des Endpunktes berichtet.			
a: Basiswert definiert als Durchschnitt der maximalen Intensität bzw. die größte maximale Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der vier Wochen (inklusive Woche 1 der Studie) vor der ersten Dosierung dieser Studie. Behandlungsphase definiert als Tag von der der ersten Dosierung bis zur letzten Dosierung + 28 Tage. Werte, die während der ersten Woche der Studie erhoben wurden, werden nicht der Behandlungsphase zugeordnet, da Symptome jeweils für die vorausgegangene Woche retrospektiv berichtet wurden.			
b: Basiswert definiert als Durchschnitt der maximalen Intensität bzw. die größte maximale Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während des Screenings und Woche 1 der Indexstudie. Behandlungsphase definiert als Tag von der der ersten Dosierung bis zur letzten Dosierung + 28 Tage. Werte, die während der ersten Woche der Studie erhoben wurden, werden nicht der Behandlungsphase zugeordnet, da Symptome jeweils für die vorausgegangene Woche retrospektiv berichtet wurden.			
APPROACH OLE (Datenschnitt 20.06.2018)			
Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen im Vergleich zum Basiswert der Studie APPROACH OLE ^a			
	Behandlungsnaiv (N = 51) n (%)	CS6-Volanesorsen (N = 14) n (%)	CS16-Volanesorsen (N = 3) n (%)
Anteil der Patienten mit patientenberichteten abdominalen Schmerzen während der Basiswerterhebung [n (%)]	9 (17,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anteil der Patienten mit patientenberichteten abdominalen Schmerzen während der Behandlungsphase [n (%)]	20 (39,2)	6 (42,9)	2 (66,7)
Durchschnitt der maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Basiswerterhebung			
n	50	14	3
Durchschnitt (SD) [95 % KI]	0,5 (1,2) [0,1; 0,8]	0,0 (0,0) [NC; NC]	0,0 (0,0) [NC; NC]
Größte maximale Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Basiswerterhebung			
n	50	14	3
Durchschnitt (SD) [95 % KI]	1 (2) [0; 1]	0 (0) [NC; NC]	0 (0) [NC; NC]
Größte maximale Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Basiswerterhebung			
0 (kein Schmerz) [n (%)]	41 (80,4)	14 (100,0)	3 (100,0)
1–3 (leicht) [n (%)]	2 (3,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
4–6 (moderat) [n (%)]	5 (9,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
7–10 (schwerwiegend) [n (%)]	2 (3,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Durchschnitt der maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Behandlungsphase			
n	50	13	3
Durchschnitt (SD) [95 % KI]	0,5 (1,1) [0,2; 0,8]	0,6 (1,4) [-0,2; 1,4]	0,6 (0,5) [-0,7; 1,8]
Größte maximale Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Behandlungsphase			
n	50	13	3

Durchschnitt (SD) [95 % KI]	2 (3) [1; 3]	3 (3) [1; 5]	4 (4) [-6; 14]
Größte maximale Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Behandlungsphase			
0 (kein Schmerz) [n (%)]	30 (58,8)	7 (50,0)	1 (33,3)
1–3 (leicht) [n (%)]	3 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
4–6 (moderat) [n (%)]	10 (19,6)	4 (28,6)	1 (33,3)
7–10 (schwerwiegend) [n (%)]	7 (13,7)	2 (14,3)	1 (33,3)
Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen im Vergleich zum Basiswert der Indexstudie ^b			
	Behandlungsnaiv (N = 30) n (%)	CS6-Volanesorsen (N = 14) n (%)	
Anteil der Patienten mit patientenberichteten abdominalen Schmerzen während der Basiswerterhebung [n (%)]	10 (33,3)	4 (28,6)	
Anteil der Patienten mit patientenberichteten abdominalen Schmerzen während der Behandlungsphase [n (%)]	10 (33,3)	6 (42,9)	
Durchschnitt der maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Basiswerterhebung			
n Durchschnitt (SD) [95 % KI]	29 0,9 (1,5) [0,3; 1,5]	13 0,9 (2,0) [-0,3; 2,1]	
Größte maximale Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Basiswerterhebung			
n Durchschnitt (SD) [95 % KI]	29 2 (3) [1; 3]	13 2 (3) [0; 3]	
Größte maximale Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Basiswerterhebung			
0 (kein Schmerz) [n (%)]	19 (63,3)	9 (64,3)	
1–3 (leicht) [n (%)]	2 (6,7)	1 (7,1)	
4–6 (moderat) [n (%)]	4 (13,3)	1 (7,1)	
7–10 (schwerwiegend) [n (%)]	4 (13,3)	2 (14,3)	
Durchschnitt der maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Behandlungsphase			
n Durchschnitt (SD) [95 % KI]	29 0,3 (0,8) [0,0; 0,6]	13 0,6 (1,4) [-0,2; 1,4]	
Veränderung des Durchschnitts der maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Behandlungsphase im Vergleich zum Basiswert für Patienten mit einem Basiswert > 0			
Basiswert			
n Durchschnitt (SD) [95 % KI]	10 2,5 (1,7) [1,3; 3,7]	4 2,9 (2,8) [-1,5; 7,4]	

Wert während der Behandlungsphase		
n	10	4
Durchschnitt (SD)	0,8 (1,3)	0,1 (0,1)
[95 % KI]	[-0,1; 1,7]	[-0,1; 0,3]
Veränderung zum Basiswert		
n	10	4
Durchschnitt (SD)	-1,7 (1,2)	-2,9 (2,7)
[95 % KI]	[-2,6; -0,9]	[-7,1; 1,4]
Größte maximale Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Behandlungsphase		
n	29	13
Durchschnitt (SD)	2 (4)	3 (3)
[95 % KI]	[1; 4]	[1; 5]
<i>Veränderung der größten maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Behandlungsphase im Vergleich zum Basiswert für Patienten mit einem Basiswert > 0</i>		
Basiswert		
n	10	4
Durchschnitt (SD)	6 (2)	5 (2)
[95 % KI]	[4; 7]	[1; 9]
Wert während der Behandlungsphase		
n	10	4
Durchschnitt (SD)	3 (3)	1 (3)
[95 % KI]	[1; 6]	[-3; 5]
Veränderung zum Basiswert		
n	10	4
Durchschnitt (SD)	-2 (3)	-4 (2)
[95 % KI]	[-5; 0]	[-8; 0]
Größte maximale Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Behandlungsphase		
0 (kein Schmerz) [n (%)]	19 (63,3)	7 (50,0)
1–3 (leicht) [n (%)]	2 (6,7)	0 (0,0)
4–6 (moderat) [n (%)]	3 (10,0)	4 (28,6)
7–10 (schwerwiegend) [n (%)]	5 (16,7)	2 (14,3)
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; %: bezogen auf N; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall; NC: Nicht berechnet</p> <p>Unter den behandlungsnaiven Patienten waren 19 neu in die Studie APPROACH OLE aufgenommene Patienten sowie 30 Placebo-behandelte Patienten aus der Indexstudie APPROACH (CS6) und zwei Placebo-behandelte Patienten aus den Indexstudie COMPASS (CS16). Weitere 17 Patienten waren mit Volanesorsen vorbehandelt, davon stammten 14 Patienten aus der Indexstudie APPROACH und drei Patienten aus der Indexstudie COMPASS.</p> <p>Fehlende Werte nach dem Basiswert wurden mittels <i>Next Observation Carried Back</i> (NOCB) imputiert, wenn ein nachfolgender Wert verfügbar war. Fehlende Werte nach dem letzten nicht fehlenden Wert eines Patienten wurden nicht ersetzt.</p> <p>Hatten Patienten mehrfache Werte innerhalb eines solchen Zeitfensters, wurde der schlechteste (höchste) Wert in der Zusammenfassung und Analyse des Endpunktes berichtet.</p> <p>a: Basiswert definiert als Durchschnitt der maximalen Intensität bzw. die größte maximale Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der vier Wochen (inklusive Woche 1 der Studie) vor der ersten Dosierung dieser Studie. Behandlungsphase definiert als Tag von der der ersten Dosierung bis zur letzten Dosierung + 28 Tage. Werte, die während der ersten Woche der Studie erhoben wurden, werden nicht der Behandlungsphase zugeordnet, da Symptome jeweils für die vorausgegangene Woche retrospektiv berichtet wurden.</p>		

b: Basiswert definiert als Durchschnitt der maximalen Intensität bzw. die größte maximale Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während des Screenings und Woche 1 der Indexstudie. Behandlungsphase definiert als Tag von der der ersten Dosierung bis zur letzten Dosierung + 28 Tage. Werte, die während der ersten Woche der Studie erhoben wurden, werden nicht der Behandlungsphase zugeordnet, da Symptome jeweils für die vorausgegangene Woche retrospektiv berichtet wurden. Abdominale Schmerzen wurden in der Indexstudie CS16 nicht erhoben.

Die Ergebnisse der Langzeitstudie APPROACH OLE zeigen, dass im Vergleich zum Basiswert der Indexstudie eine dauerhaft positive Wirkung von Volanesorsen auf den Durchschnitt der maximalen Intensität sowie auf die größte maximale Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen festgestellt werden kann (Datenschnitt vom 20.06.2018, Tabelle 4-107).

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext der Studie APPROACH OLE wurden in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 gemacht.

4.3.2.3.3 Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden – weitere Untersuchungen

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion

- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

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

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

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

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

Tabelle 4-108: Operationalisierung von „Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
APPROACH OLE	<p>Zur Endpunkterhebung wurde die Diagnose einer potentiellen akuten Pankreatitis durch ein verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee (<i>Pancreatitis Adjudication Committee, PAC</i>) bestätigt. Dieses Komitee bestand aus drei permanenten Mitgliedern, deren Beurteilung auf den <i>Revised Atlanta Diagnostic Criteria</i> für akute Pankreatitiden [63] beruhte. Diese Kriterien verlangen, dass zwei der folgenden drei Kriterien für die Diagnose einer akuten Pankreatitis erfüllt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • abdominaler Schmerz, der vereinbar mit einer akuten Pankreatitis ist (akuter Beginn eines persistierenden, schwerwiegenden, epigastrischen Schmerzes, der oft in den Rücken ausstrahlt); • Aktivität der Serumlipase (oder Amylase), die mindestens dreimal größer als das obere Ende des Normalwertes ist; • charakteristische Befunde einer akuten Pankreatitis bei einer kontrastverstärkten Computertomographie, einer Magnetresonanztomographie oder eines transabdominalen Ultraschalls. <p>Da Patienten mit Hypertriglyzeridämie jedoch ein erhöhtes Risiko für wiederholt auftretende Pankreatitiden haben, wird im klinischen Alltag oft von den oben aufgeführten Kriterien abgewichen [64] und ein pragmatischer Ansatz bei der Diagnose einer akuten Pankreatitis</p>

verfolgt. Zudem zeigen diese Patienten oft keine Auffälligkeiten in der Aktivität der Amylase [65], was an einer Interferenz mit dem entsprechenden Labortest liegen kann [66]. Um dennoch zu einer unabhängigen Beurteilung einer akuten Pankreatitis durch das Expertenkomitee auf Basis der vorhandenen Daten zu gelangen, wurde eine erweiterte Klassifikation vorgenommen, nach der die nachfolgend aufgeführten Gruppen als unabhängig bestätigte akute Pankreatitis gewertet wurden:

- Dokumentierte Pankreatitis: entsprechend den oben genannten *Revised Atlanta Diagnostic Criteria* für akute Pankreatitiden.
- Wahrscheinliche Pankreatitis: klinische Pankreatitis mit Dokumentation typischer klinischer Merkmale und eines abnormalen Wertes für Amylase/Lipase, der weniger als dreifach erhöht im Vergleich zur oberen Grenze des Normalwertes ist; dabei müssen alle folgenden Merkmale erfüllt sein:
 - abdominaler Schmerz, der vereinbar mit einer akuten Pankreatitis ist (akuter Beginn eines persistierenden, schwerwiegenden, epigastrischen Schmerzes, der oft in den Rücken ausstrahlt);
 - typische unterstützende Behandlung einer Pankreatitis ist initiiert (z.B. keine orale Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme, intravenöse Verabreichung von Flüssigkeit, Verschreibung von Analgetika [stärker als Paracetamol allein]);
 - Werte für Amylase oder Lipase sind erhöht, aber nicht über das dreifache der oberen Grenze des Normalwertes hinaus;
 - radiologische Untersuchungen nicht durchgeführt oder diagnostisch verwertbar;
 - Diagnose einer akuten Pankreatitis bei der Entlassung durch einen Oberarzt, keine alternative Diagnose vorgeschlagen.
- Mögliche Pankreatitis: Dokumentation typischer klinischer Merkmale einer Pankreatitis bei einem Patienten mit einer Krankengeschichte von Pankreatitiden; dabei müssen alle folgenden Merkmale erfüllt sein:
 - vorhergehende medizinische Diagnose einer akuten Pankreatitis;
 - abdominaler Schmerz, der vereinbar mit einer akuten Pankreatitis ist (akuter Beginn eines persistierenden, schwerwiegenden, epigastrischen Schmerzes, der oft in den Rücken ausstrahlt);
 - typische unterstützende Behandlung einer Pankreatitis ist initiiert (z.B. keine orale Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme, intravenöse Verabreichung von Flüssigkeit, Verschreibung von Analgetika [stärker als Paracetamol allein]);
 - Werte für die Serumamylase oder Serumlipase entweder normal, nicht bestimmt oder fehlend;
 - radiologische Untersuchungen nicht durchgeführt oder diagnostisch verwertbar;
 - Diagnose einer akuten Pankreatitis bei der Entlassung durch den Arzt, keine alternative Diagnose.

Die Bestätigung einer akuten Pankreatitis wurde von zwei der drei Mitglieder des Expertenkomitees durchgeführt. War deren Urteil nicht einstimmig, wurde das dritte Mitglied hinzugezogen. Wurde auch in dieser Konstellation kein Konsens erreicht, fiel die Entscheidung durch den Vorsitzenden des Komitees.

In diesem Dossier dargestellt werden:

- Vergleich der Anzahl unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden während der verschiedenen Studienphase. Für den hier vorliegenden Datenschnitt vom 20.06.2018 wurden unabhängig bestätigte Pankreatitiden im Rahmen der Sicherheit erhoben.

Zeitraum der Endpunkterhebung:

- Durchgehend während der gesamten Studiendauer und im Rahmen der Sicherheit

Imputation fehlender Werte:

- Nicht anwendbar.

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 4-109: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APPROACH OLE	- a, b	Nein ^a	Nein ^a	Ja	Ja	Hoch
<p>a: Bei APPROACH OLE handelt es sich um eine offene, einarmige Langzeitstudie.</p> <p>b: Bei diesem Studiendesign muss grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden, auch wenn eine Einschätzung des Verzerrungspotentials aufgrund der in Abschnitt 4.2.4 gegebenen Kriterien nicht zielführend ist.</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das hohe Verzerrungspotential des patientenrelevanten Endpunktes „Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden“ der Studie APPROACH OLE ergibt sich aus der Tatsache, dass es sich hierbei um eine offene, einarmige Langzeitstudie handelt. Bei diesem Studiendesign muss grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden, auch wenn eine Einschätzung des Verzerrungspotentials aufgrund der in Abschnitt 4.2.4 gegebenen Kriterien nicht zielführend ist. Darüber hinaus ist allerdings festzustellen, dass der Endpunkt im Rahmen der Sicherheit für den Datenschnitt vom 20.06.2018 wie geplant ausgewertet und die Ergebnisse im Studienbericht dargestellt wurde, so dass eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung daher nicht gegeben ist.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Das höchste Risiko für FCS-Patienten stellt eine akute Pankreatitis dar, die unvorhersehbar und oftmals wiederholt auftreten und zudem tödlich verlaufen kann [18, 20, 22, 23, 31, 53, 59-61]. Patienten mit einer akuten Pankreatitis bei einer gleichzeitig schweren Hypertriglyzeridämie (≥ 1000 mg/dL), wie sie auch bei FCS zu finden ist, bedürfen einer intensiveren Pflege, haben ein vermehrtes Vorkommen einer pankreatischen Nekrose, ihre Organe versagen häufiger, und letztendlich kommt es zu einer erhöhten Sterblichkeit [18, 22]. Bei Patienten mit einer ausgesprochenen Hypertriglyzeridämie, die eine pankreatische

Nekrose oder ein persistierendes Multiorganversagen erleiden, kann die Mortalität auf bis zu 30 % ansteigen [18]. Darüber hinaus ziehen akute Pankreatitiden Langzeitkomplikationen nach sich, darunter chronische Pankreatitiden sowie das Auftreten eines pankreatogenen Diabetes mellitus vom Typ 3c und endokrine oder exokrine Insuffizienzen [21, 29]. Dabei kann eine permanente Schädigung der Bauchspeicheldrüse wie beispielsweise eine chronische Pankreatitis bereits durch einen einzelnen Pankreatitis-Schub ausgelöst werden [41-43]. Außerdem besteht ein erhöhtes Risiko für eine Pankreatitis aufgrund vorhergehender Episoden einer Pankreatitis [40].

Ergebnisse der Studie APPROACH OLE

Nachfolgend werden die Ergebnisse für die Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden im Rahmen der Studie APPROACH OLE dargestellt.

Tabelle 4-110: Ergebnisse für „Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden“ aus weiteren Untersuchungen (APPROACH OLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPROACH OLE (Datenschnitt 20.06.2018)			
	Behandlungsnaiv (N = 51) n (%) [Ereignisse]	CS6-Volanesorsen (N = 14) n (%) [Ereignisse]	CS16-Volanesorsen (N = 3) n (%) [Ereignisse]
Patienten mit einem Ereignis vor der ersten Dosierung ^a	9 (17,6) [21]	0 (0,0) [0]	2 (66,7) [3]
Patienten mit einem behandlungsassoziierten Ereignis ^b	3 (5,9) [3]	0 (0,0) [0]	2 (66,7) [2] ^f
Patienten mit einem Ereignis während der Behandlungsphase ^c	2 (3,9) [2]	0 (0,0) [0]	2 (66,7) [2] ^f
Patienten mit einem Ereignis nach Abschluss der Behandlung ^d	0 (0,0) [0]	0 (0,0) [0]	0 (0,0) [0]
Patienten mit einem Ereignis nach der Nachbeobachtungsphase ^e	1 (2,0) [1]	0 (0,0) [0]	0 (0,0) [0]

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Full Analysis Set*); %: bezogen auf N

Unter den behandlungsnaiven Patienten waren 19 neu in die Studie APPROACH OLE aufgenommene Patienten sowie 30 Placebo-behandelte Patienten aus der Indexstudie APPROACH (CS6) und zwei Placebo-behandelte Patienten aus den Indexstudie COMPASS (CS16). Weitere 17 Patienten waren mit Volanesorsen vorbehandelt, davon stammten 14 Patienten aus der Indexstudie APPROACH und drei Patienten aus der Indexstudie COMPASS.

a: Definiert als jede unabhängig bestätigte akute Pankreatitis vor der ersten Dosierung (bis zu fünf Jahre vor dem Screening; behandlungsnaive Patienten vor der ersten Dosierung in der Studie APPROACH OLE, Patienten der Gruppen CS6-Volanesorsen und CS16-Volanesorsen vor der ersten Dosierung in der jeweiligen Indexstudie).

b: Definiert als jede unabhängig bestätigte akute Pankreatitis, die am ersten Tag der Dosierung oder später begonnen hat.

c: Definiert als jede unabhängig bestätigte akute Pankreatitis während der Behandlungsphase (Tag von der der ersten Dosierung bis zur letzten Dosierung + 28 Tage).

d: Definiert als jede unabhängig bestätigte akute Pankreatitis, die zwischen dem Tag der letzten Dosierung + 29 Tage und dem Tag der letzten Dosierung + 90 Tage begonnen hat.

e: Definiert als jede unabhängig bestätigte akute Pankreatitis, die nach dem Tag der letzten Dosierung + 90 Tage begonnen hat.

f: Ein Ereignis wurde nach Abschluss der Indexstudie COMPASS, aber vor Beginn der Studie APPROACH OLE verzeichnet.

Betrachtet man die Häufigkeit behandlungsassoziiertes unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden, traten diese Ereignisse bis zum Datenschnitt vom 20.06.2018 nur bei fünf

Patienten von insgesamt 68 Patienten auf (Tabelle 4-110). Kein Patient hatte dabei multiple Ereignisse während der Behandlung. Dagegen zeigten in der behandlungsnaiven Gruppe neun Patienten (17,6 %) insgesamt 21 Ereignisse vor der ersten Dosierung.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext der Studie APPROACH OLE wurden in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 gemacht.

4.3.2.3.3.4 Veränderung des Gesundheitszustands anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQol-5 Dimension (EQ-5D) Questionnaire – weitere Untersuchungen

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-111: Operationalisierung von „Veränderung des Gesundheitszustands anhand der visuellen Analogskala (VAS) des *EuroQol-5 Dimension (EQ-5D) Questionnaire*“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
APPROACH OLE	<p>Der EQ-5D ist ein etablierter und validierter generischer Fragebogen. Dieser Fragebogen beinhaltet die 5 Domänen Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit sowie eine visuelle Analogskala (VAS).</p> <p>Mittels der VAS bewerten Patienten ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100, wobei 0 der schlechteste denkbare Gesundheitszustand und 100 der beste denkbare Gesundheitszustand ist.</p> <p><i>In diesem Dossier dargestellt werden:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des VAS-Wertes vom Basiswert der Studie APPROACH OLE oder vom Basiswert der Indexstudie APPROACH <p><i>Zeitraum der Endpunkterhebung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Als Basiswert der Indexstudie für Gruppe 1 (FCS-Patienten aus der Indexstudie APPROACH [CS6]) wurde der letzte nicht fehlende Wert in Woche 1 vor der ersten Dosierung dieser Indexstudie definiert. • Als Basiswert der Studie APPROACH OLE wurde für alle Gruppen der letzte nicht fehlende Wert in Woche 1 vor der ersten Dosierung dieser Studie definiert. • Patienten der Gruppe 2 (FCS-Patienten aus der Indexstudie COMPASS [CS16]) hatten keine Endpunkterhebung für den EQ-5D in dieser Indexstudie. • In der Studie APPROACH OLE wurde der EQ-5D in Woche 1 (Basiswert) sowie in Woche 13 (Tag 85 [Tag 55–115]), Woche 26 (Tag 176 [Tag 146–206]) und Woche 52 (Tag 358 [Tag 328–404]) erhoben.

Imputation fehlender Werte:

- Fehlende Werte wurden nicht imputiert.

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 4-112: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung des Gesundheitszustands anhand der visuellen Analogskala (VAS) des *EuroQol-5 Dimension (EQ-5D) Questionnaire*“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APPROACH OLE	- a, b	Nein ^a	Nein ^a	Ja	Ja	Hoch

a: Bei APPROACH OLE handelt es sich um eine offene, einarmige Langzeitstudie.
b: Bei diesem Studiendesign muss grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden, auch wenn eine Einschätzung des Verzerrungspotentials aufgrund der in Abschnitt 4.2.4 gegebenen Kriterien nicht zielführend ist.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das hohe Verzerrungspotential des patientenrelevanten Endpunktes „Veränderung des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D“ der Studie APPROACH OLE ergibt sich aus der Tatsache, dass es sich hierbei um eine offene, einarmige Langzeitstudie handelt. Bei diesem Studiendesign muss grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden, auch wenn eine Einschätzung des Verzerrungspotentials aufgrund der in Abschnitt 4.2.4 gegebenen Kriterien nicht zielführend ist. Darüber hinaus ist allerdings festzustellen, dass der Endpunkt wie geplant ausgewertet und die Ergebnisse im Studienbericht dargestellt wurde, so dass eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung daher nicht gegeben ist.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Gesundheitszustands anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQol-5 Dimension (EQ-5D) Questionnaire“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Der EQ-5D ist ein etablierter und validierter generischer Fragebogen. Über die VAS bewerten die Patienten ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100, wobei 0 der schlechteste denkbare Gesundheitszustand und 100 der beste denkbare Gesundheitszustand ist. Während die Darstellung der Ergebnisse aus den fünf Domänen nicht zur Nutzenbewertung herangezogen wird, ist die Verbesserung des Gesundheitszustands anhand der VAS ein im Allgemeinen anerkannter patientenrelevanter Endpunkt [67, 68].

Ergebnisse der Studie APPROACH OLE

Nachfolgend werden die Ergebnisse für die VAS des EQ-5D im Rahmen der Studie APPROACH OLE dargestellt.

Tabelle 4-113: Ergebnisse für „Veränderung des Gesundheitszustands anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQol-5 Dimension (EQ-5D) Questionnaire“ aus weiteren Untersuchungen (APPROACH OLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPROACH OLE (Datenschnitt 06.01.2017)			
	Basiswert ^a	Final	Veränderung vom Basiswert
	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (SD)
Veränderung des VAS-Wertes vom Basiswert der Studie APPROACH OLE zu Woche 13			
Behandlungsnaiv (N = 18)	13 90 (9)	10 92 (7)	9 3 (10)
CS6-Volanesorsen (N = 11)	7 90 (15)	4 93 (12)	4 2 (3)
Veränderung des VAS-Wertes vom Basiswert der Studie APPROACH zu Woche 13			
CS6-Placebo (N = 17)	12 88 (10)	9 91 (7)	8 6 (8)
CS6-Volanesorsen (N = 11)	9 88 (17)	4 93 (12)	4 5 (6)
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung</p> <p>Unter den behandlungsnaiven Patienten waren 17 Placebo-behandelte Patienten aus der Indexstudie APPROACH und ein Placebo-behandelter Patient aus der Indexstudie COMPASS. Weitere elf Patienten waren mit Volanesorsen vorbehandelt und stammten ausschließlich aus der Indexstudie APPROACH. Der Patient aus der Indexstudie COMPASS hatte keine Endpunkterhebung für den EQ-5D in dieser Indexstudie.</p> <p>a: Der Basiswert der Studie APPROACH OLE ist definiert als der letzte nicht-fehlende Wert in Woche 1 dieser Studie. Der Basiswert der Indexstudie APPROACH ist definiert als der letzte nicht-fehlende Wert in Woche 1 der Behandlung in dieser Indexstudie.</p>			

APPROACH OLE (Datenschnitt 20.06.2018)			
	Basiswert ^a	Final	Veränderung vom Basiswert
	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (SD)
Veränderung des VAS-Wertes vom Basiswert der Studie APPROACH OLE zu Woche 13			
Behandlungsnaiv (N = 51)	33 89 (11)	36 81 (21)	29 -7 (22)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	9 87 (14)	10 92 (12)	8 3 (3)
CS16-Volanesorsen (N = 3)	2 72 (26)	3 85 (6)	2 17 (22)
Veränderung des VAS-Wertes vom Basiswert der Studie APPROACH OLE zu Woche 26			
Behandlungsnaiv (N = 51)	33 89 (11)	38 87 (12)	29 -2 (10)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	9 87 (14)	9 88 (18)	8 -2 (9)
CS16-Volanesorsen (N = 3)	2 72 (26)	2 64 (23)	1 -5 (NC)
Veränderung des VAS-Wertes vom Basiswert der Studie APPROACH OLE zu Woche 52			
Behandlungsnaiv (N = 51)	33 89 (11)	22 84 (16)	17 -0 (10)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	9 87 (14)	7 86 (13)	6 3 (4)
CS16-Volanesorsen (N = 3)	2 72 (26)	1 71 (NC)	0 NC (NC)
Veränderung des VAS-Wertes vom Basiswert der Studie APPROACH zu Woche 13			
CS6-Placebo (N = 30)	25 86 (12)	21 84 (23)	20 -3 (21)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	12 86 (15)	10 92 (12)	10 4 (9)
Veränderung des VAS-Wertes vom Basiswert der Studie APPROACH zu Woche 26			
CS6-Placebo (N = 30)	25 86 (12)	24 86 (13)	23 -0 (8)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	12 86 (15)	9 88 (18)	9 1 (13)
Veränderung des VAS-Wertes vom Basiswert der Studie APPROACH zu Woche 52			
CS6-Placebo (N = 30)	25 86 (12)	14 81 (19)	13 -3 (14)

CS6-Volanesorsen (N = 14)	12 86 (15)	7 86 (13)	7 1 (9)
<p>N: Patientenzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; NC: Nicht berechnet</p> <p>Unter den behandlungsnaiven Patienten waren 19 neu in die Studie APPROACH OLE aufgenommene Patienten sowie 30 Placebo-behandelte Patienten aus der Indexstudie APPROACH (CS6) und zwei Placebo-behandelte Patienten aus den Indexstudie COMPASS (CS16). Weitere 17 Patienten waren mit Volanesorsen vorbehandelt, davon stammten 14 Patienten aus der Indexstudie APPROACH und drei Patienten aus der Indexstudie COMPASS. Patienten aus der Indexstudie COMPASS hatten keine Endpunkterhebung für den EQ-5D in dieser Indexstudie.</p> <p>a: Der Basiswert der Studie APPROACH OLE ist definiert als der letzte nicht-fehlende Wert in Woche 1 dieser Studie. Der Basiswert der Indexstudie APPROACH ist definiert als der letzte nicht-fehlende Wert in Woche 1 der Behandlung in dieser Indexstudie.</p>			

Die Veränderung des Mittelwerts der VAS des EQ-5D im Vergleich zum Basiswert als auch die Ausgangswerte sind für die behandlungsnaive und die mit Volanesorsen in der Studie APPROACH vorbehandelte Gruppe vergleichbar (Tabelle 4-113). Die Datenerhebung in der CS16-Volanesorsen-Gruppe ist aufgrund der geringen Anzahl an Patienten nicht aussagekräftig. Dabei ist zu beachten, dass die FCS-Patienten in der Studie APPROACH ungewöhnlich hohe Basiswerte für die VAS zeigten, was auf die Bewältigungsstrategien dieser Patienten im Umgang mit ihrer Erkrankung zurückzuführen sein könnte.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext der Studie APPROACH OLE wurden in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 gemacht.

4.3.2.3.3.5 Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey (SF-36)* – weitere Untersuchungen

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-114: Operationalisierung von „Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey (SF-36)*“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
APPROACH OLE	<p>Der SF-36 ist ein etablierter und validierter generischer Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dieser Fragebogen beinhaltet die acht Domänen Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion und Psychisches Wohlbefinden aufgeteilt werden.</p> <p><i>In diesem Dossier dargestellt werden:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Werte für die 8 individuellen Domänen jeweils vom Basiswert der Studie APPROACH OLE oder vom Basiswert der Indexstudie APPROACH

Zeitraum der Endpunkterhebung:

- Als Basiswert der Indexstudie für Gruppe 1 (FCS-Patienten aus der Indexstudie APPROACH [CS6]) wurde der letzte nicht fehlende Wert in Woche 1 vor der ersten Dosierung dieser Indexstudie definiert.
- Als Basiswert der Studie APPROACH OLE wurde für alle Gruppen der letzte nicht fehlende Wert in Woche 1 vor der ersten Dosierung dieser Studie definiert.
- Patienten der Gruppe 2 (FCS-Patienten aus der Indexstudie COMPASS [CS16]) hatten keine Endpunkterhebung für den SF-36 in dieser Indexstudie.
- In der Studie APPROACH OLE wurde der SF-36 in Woche 1 (Basiswert) sowie in Woche 13 (Tag 85 [Tag 55–115]), Woche 26 (Tag 176 [Tag 146–206]) und Woche 52 (Tag 358 [Tag 328–404]) erhoben.

Imputation fehlender Werte:

- Fehlende Werte wurden nicht imputiert.

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 4-115: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey (SF-36)*“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APPROACH OLE	- a, b	Nein ^a	Nein ^a	Ja	Ja	Hoch

a: Bei APPROACH OLE handelt es sich um eine offene, einarmige Langzeitstudie.
b: Bei diesem Studiendesign muss grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden, auch wenn eine Einschätzung des Verzerrungspotentials aufgrund der in Abschnitt 4.2.4 gegebenen Kriterien nicht zielführend ist.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das hohe Verzerrungspotential des patientenrelevanten Endpunktes „Veränderung der Lebensqualität anhand des SF-36“ der Studie APPROACH OLE ergibt sich aus der Tatsache, dass es sich hierbei um eine offene, einarmige Langzeitstudie handelt. Bei diesem Studiendesign muss grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden, auch wenn eine Einschätzung des Verzerrungspotentials aufgrund der in Abschnitt 4.2.4 gegebenen Kriterien nicht zielführend ist. Darüber hinaus ist allerdings festzustellen,

dass der Endpunkt wie geplant ausgewertet und die Ergebnisse im Studienbericht dargestellt wurde, so dass eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung daher nicht gegeben ist.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Lebensqualität anhand des Short Form (36) Health Survey (SF-36)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Der SF-36 gilt als etablierter und validierter generischer Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und umfasst 36 Fragen, die in acht Domänen „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Rollenfunktion“, „Körperliche Schmerzen“, „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“, „Vitalität“, „Soziale Funktionsfähigkeit“, „Emotionale Rollenfunktion“ und „Psychisches Wohlbefinden“ aufgeteilt werden. Diese verschiedenen Domänen werden zusätzlich zu einer körperlichen (*Physical Component Summary*, PCS) sowie zu einer psychischen (*Mental Component Summary*, MCS) Summenskala zusammengefasst. Der SF-36 wird im Allgemeinen als patientenrelevanter Endpunkt zur Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens anerkannt [69-73].

Ergebnisse der Studie APPROACH OLE

Nachfolgend werden die Ergebnisse für die verschiedenen Domänen des SF-36 im Rahmen der Studie APPROACH OLE dargestellt.

Tabelle 4-116: Ergebnisse für „Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey (SF-36)*“ aus weiteren Untersuchungen (APPROACH OLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPROACH OLE (Datenschnitt 06.01.2017)			
	Basiswert ^a	Final	Veränderung vom Basiswert
	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (SD)
Veränderung vom Basiswert der Studie APPROACH OLE zu Woche 13			
Körperliche Funktionsfähigkeit			
Behandlungsnaiv (N = 18)	12 54,35 (3,30)	10 54,86 (3,95)	8 -0,48 (2,66)
CS6-Volanesorsen (N = 11)	7 55,63 (1,92)	4 55,15 (4,79)	4 -0,96 (3,31)
Körperliche Rollenfunktion			
Behandlungsnaiv (N = 18)	12 53,04 (4,16)	10 54,01 (4,39)	8 1,40 (3,38)
CS6-Volanesorsen (N = 11)	7 53,31 (4,62)	4 53,23 (7,86)	4 -1,12 (3,89)

Körperliche Schmerzen			
Behandlungsnaiv (N = 18)	12 56,83 (5,22)	10 54,74 (5,61)	8 -3,43 (4,54)
CS6-Volanesorsen (N = 11)	7 56,82 (5,70)	4 56,05 (11,90)	4 -2,12 (4,24)
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung			
Behandlungsnaiv (N = 18)	12 53,54 (7,52)	10 51,90 (8,44)	8 -0,48 (2,39)
CS6-Volanesorsen (N = 11)	7 55,02 (11,79)	4 59,61 (12,25)	4 0,00 (1,94)
Vitalität			
Behandlungsnaiv (N = 18)	12 59,53 (6,25)	10 59,73 (7,69)	8 0,00 (2,75)
CS6-Volanesorsen (N = 11)	7 60,24 (8,38)	4 58,54 (9,70)	4 -0,74 (1,48)
Soziale Funktionsfähigkeit			
Behandlungsnaiv (N = 18)	12 55,25 (3,98)	10 55,84 (2,42)	8 0,00 (2,68)
CS6-Volanesorsen (N = 11)	7 53,04 (7,89)	4 52,33 (7,09)	4 -0,00 (4,09)
Emotionale Rollenfunktion			
Behandlungsnaiv (N = 18)	12 54,43 (3,48)	10 55,13 (3,30)	8 0,44 (1,23)
CS6-Volanesorsen (N = 11)	7 51,20 (8,73)	4 50,95 (10,45)	4 0,00 (0,00)
Psychisches Wohlbefinden			
Behandlungsnaiv (N = 18)	12 58,28 (4,71)	10 58,72 (3,49)	8 0,33 (4,30)
CS6-Volanesorsen (N = 11)	7 51,62 (8,23)	4 54,14 (11,38)	4 3,93 (5,01)
Veränderung vom Basiswert der Studie APPROACH zu Woche 13			
Körperliche Funktionsfähigkeit			
CS6-Placebo (N = 17)	12 55,15 (4,48)	9 54,99 (4,17)	8 -1,20 (2,03)
CS6-Volanesorsen (N = 11)	9 56,26 (2,71)	4 55,15 (4,79)	4 -0,48 (0,96)
Körperliche Rollenfunktion			
CS6-Placebo (N = 17)	12 53,98 (4,12)	9 54,16 (4,63)	8 0,28 (1,44)

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

CS6-Volanesorsen (N = 11)	9 51,42 (8,18)	4 53,23 (7,86)	4 0,56 (1,13)
Körperliche Schmerzen			
CS6-Placebo (N = 17)	12 57,16 (4,60)	9 55,19 (5,76)	8 0,71 (7,35)
CS6-Volanesorsen (N = 11)	9 54,65 (13,95)	4 56,05 (11,90)	4 0,51 (4,48)
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung			
CS6-Placebo (N = 17)	12 50,57 (9,23)	9 52,29 (8,86)	8 1,78 (4,16)
CS6-Volanesorsen (N = 11)	9 50,54 (14,72)	4 59,61 (12,25)	4 5,95 (6,34)
Vitalität			
CS6-Placebo (N = 17)	12 58,29 (7,96)	9 59,53 (8,13)	8 1,86 (5,49)
CS6-Volanesorsen (N = 11)	9 56,23 (12,41)	4 58,54 (9,70)	4 3,71 (6,59)
Soziale Funktionsfähigkeit			
CS6-Placebo (N = 17)	12 54,42 (3,98)	9 56,23 (2,21)	8 1,25 (4,44)
CS6-Volanesorsen (N = 11)	9 50,65 (10,93)	4 52,33 (7,09)	4 1,25 (6,31)
Emotionale Rollenfunktion			
CS6-Placebo (N = 17)	12 53,27 (4,42)	9 55,01 (3,48)	8 1,31 (3,69)
CS6-Volanesorsen (N = 11)	9 49,21 (10,59)	4 50,95 (10,45)	4 0,00 (0,00)
Psychisches Wohlbefinden			
CS6-Placebo (N = 17)	12 55,66 (6,20)	9 58,72 (3,70)	8 4,25 (5,41)
CS6-Volanesorsen (N = 11)	9 51,74 (12,75)	4 54,14 (11,38)	4 3,93 (3,38)
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung</p> <p>Unter den behandlungsnaiven Patienten waren 17 Placebo-behandelte Patienten aus der Indexstudie APPROACH und ein Placebo-behandelter Patient aus der Indexstudie COMPASS. Weitere elf Patienten waren mit Volanesorsen vorbehandelt und stammten ausschließlich aus der Indexstudie APPROACH. Der Patient aus der Indexstudie COMPASS hatte keine Endpunkterhebung für den SF-36 in dieser Indexstudie.</p> <p>a: Der Basiswert der Studie APPROACH OLE ist definiert als der letzte nicht-fehlende Wert in Woche 1 dieser Studie. Der Basiswert der Indexstudie APPROACH ist definiert als der letzte nicht-fehlende Wert in Woche 1 der Behandlung in dieser Indexstudie.</p>			

APPROACH OLE (Datenschnitt 20.06.2018)			
	Basiswert ^a	Final	Veränderung vom Basiswert
	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (SD)
Veränderung vom Basiswert der Studie APPROACH OLE zu Woche 13			
Körperliche Funktionsfähigkeit			
Behandlungsnaiv (N = 51)	33 53,60 (4,17)	34 51,57 (9,19)	28 -1,23 (5,94)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	9 54,78 (3,72)	9 56,05 (3,14)	7 -0,55 (2,64)
CS16-Volanesorsen (N = 3)	2 53,71 (5,42)	3 49,25 (5,85)	2 -1,91 (0,00)
Körperliche Rollenfunktion			
Behandlungsnaiv (N = 51)	33 52,05 (5,40)	34 50,95 (6,45)	28 -0,08 (3,54)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	9 51,17 (8,91)	9 52,67 (6,83)	7 -0,96 (2,86)
CS16-Volanesorsen (N = 3)	2 27,97 (9,52)	3 36,20 (13,72)	2 6,74 (9,52)
Körperliche Schmerzen			
Behandlungsnaiv (N = 51)	33 54,12 (7,43)	34 53,67 (8,82)	28 -0,62 (6,40)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	9 56,27 (6,34)	9 56,31 (8,19)	7 -0,63 (4,40)
CS16-Volanesorsen (N = 3)	2 48,29 (2,28)	3 42,78 (8,67)	2 -5,45 (9,98)
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung			
Behandlungsnaiv (N = 51)	33 49,28 (10,27)	34 48,65 (9,51)	28 0,37 (3,80)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	9 52,24 (12,33)	9 53,45 (12,51)	7 -0,48 (3,98)
CS16-Volanesorsen (N = 3)	2 34,88 (5,71)	3 37,02 (7,41)	2 -0,00 (3,37)
Vitalität			
Behandlungsnaiv (N = 51)	33 55,75 (7,61)	34 53,82 (8,96)	28 -0,74 (5,52)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	9 58,54 (9,96)	9 58,54 (6,81)	7 -1,70 (3,37)

CS16-Volanesorsen (N = 3)	2 33,29 (14,71)	3 41,71 (11,25)	2 5,94 (0,00)
Soziale Funktionsfähigkeit			
Behandlungsnaiv (N = 51)	33 52,93 (7,06)	34 52,33 (7,20)	28 0,18 (4,42)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	9 52,33 (7,93)	9 53,44 (5,48)	7 -0,00 (2,89)
CS16-Volanesorsen (N = 3)	2 32,28 (7,09)	3 43,97 (11,58)	2 15,04 (7,09)
Emotionale Rollenfunktion			
Behandlungsnaiv (N = 51)	33 52,58 (6,31)	34 51,05 (7,82)	28 -0,62 (4,55)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	9 52,30 (7,87)	9 51,14 (7,61)	7 0,00 (0,00)
CS16-Volanesorsen (N = 3)	2 33,54 (17,23)	3 42,24 (12,06)	2 12,19 (2,46)
Psychisches Wohlbefinden			
Behandlungsnaiv (N = 51)	33 55,55 (6,40)	34 53,56 (7,95)	28 -1,03 (4,63)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	9 51,45 (7,60)	9 54,65 (7,53)	7 2,24 (4,12)
CS16-Volanesorsen (N = 3)	2 37,79 (3,70)	3 43,89 (10,57)	2 9,16 (9,25)
Veränderung vom Basiswert der Studie APPROACH OLE zu Woche 26			
Körperliche Funktionsfähigkeit			
Behandlungsnaiv (N = 51)	33 53,60 (4,17)	38 51,48 (8,77)	29 -1,98 (8,08)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	9 54,78 (3,72)	9 56,48 (2,55)	8 0,48 (2,23)
CS16-Volanesorsen (N = 3)	2 53,71 (5,42)	2 48,93 (1,35)	1 -9,57 (NC)
Körperliche Rollenfunktion			
Behandlungsnaiv (N = 51)	33 52,05 (5,40)	38 49,89 (7,39)	29 -2,25 (5,76)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	9 51,17 (8,91)	9 52,42 (7,49)	8 -1,96 (4,40)
CS16-Volanesorsen (N = 3)	2 27,97 (9,52)	2 41,44 (6,35)	1 2,25 (NC)

Körperliche Schmerzen			
Behandlungsnaiv (N = 51)	33 54,12 (7,43)	38 52,21 (9,12)	29 -1,78 (7,08)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	9 56,27 (6,34)	9 56,31 (9,19)	8 -1,87 (5,99)
CS16-Volanesorsen (N = 3)	2 48,29 (2,28)	2 42,24 (0,00)	1 -7,66 (NC)
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung			
Behandlungsnaiv (N = 51)	33 49,28 (10,27)	38 49,02 (9,10)	29 0,33 (4,85)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	9 52,24 (12,33)	9 51,18 (13,67)	8 -2,97 (6,54)
CS16-Volanesorsen (N = 3)	2 34,88 (5,71)	2 34,88 (5,71)	1 -8,08 (NC)
Vitalität			
Behandlungsnaiv (N = 51)	33 55,75 (7,61)	38 54,01 (9,21)	29 -1,74 (6,33)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	9 58,54 (9,96)	9 60,52 (6,97)	8 -0,37 (1,90)
CS16-Volanesorsen (N = 3)	2 33,29 (14,71)	2 39,23 (10,51)	1 -11,89 (NC)
Soziale Funktionsfähigkeit			
Behandlungsnaiv (N = 51)	33 52,93 (7,06)	38 51,54 (7,60)	29 -1,38 (4,62)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	9 52,33 (7,93)	9 51,77 (9,85)	8 -1,88 (3,73)
CS16-Volanesorsen (N = 3)	2 32,28 (7,09)	2 32,28 (14,18)	1 -15,04 (NC)
Emotionale Rollenfunktion			
Behandlungsnaiv (N = 51)	33 52,58 (6,31)	38 51,22 (7,79)	29 -1,32 (5,54)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	9 52,30 (7,87)	9 52,69 (7,39)	8 0,43 (1,23)
CS16-Volanesorsen (N = 3)	2 33,54 (17,23)	2 35,28 (4,92)	1 -13,92 (NC)
Psychisches Wohlbefinden			
Behandlungsnaiv (N = 51)	33 55,55 (6,40)	38 53,14 (8,48)	29 -1,71 (4,76)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	9 51,45 (7,60)	9 56,39 (7,79)	8 3,92 (4,64)

CS16-Volanesorsen (N = 3)	2 37,79 (3,70)	2 29,94 (11,10)	1 -18,31 (NC)
Veränderung vom Basiswert der Studie APPROACH OLE zu Woche 52			
Körperliche Funktionsfähigkeit			
Behandlungsnaiv (N = 51)	33 53,60 (4,17)	22 52,06 (9,76)	17 -2,14 (5,97)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	9 54,78 (3,72)	7 53,71 (7,73)	6 0,96 (1,60)
CS16-Volanesorsen (N = 3)	2 53,71 (5,42)	1 42,23 (NC)	0 NC (NC)
Körperliche Rollenfunktion			
Behandlungsnaiv (N = 51)	33 52,05 (5,40)	22 50,52 (6,45)	17 -3,30 (6,06)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	9 51,17 (8,91)	7 51,06 (8,48)	6 0,00 (4,92)
CS16-Volanesorsen (N = 3)	2 27,97 (9,52)	1 39,19 (NC)	0 NC (NC)
Körperliche Schmerzen			
Behandlungsnaiv (N = 51)	33 54,12 (7,43)	22 52,58 (7,30)	17 -3,30 (6,98)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	9 56,27 (6,34)	7 55,20 (11,61)	6 2,08 (6,23)
CS16-Volanesorsen (N = 3)	2 48,29 (2,28)	1 38,21 (NC)	0 NC (NC)
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung			
Behandlungsnaiv (N = 51)	33 49,28 (10,27)	22 48,48 (9,24)	17 -1,06 (5,38)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	9 52,24 (12,33)	7 46,04 (11,72)	6 -3,41 (6,49)
CS16-Volanesorsen (N = 3)	2 34,88 (5,71)	1 33,22 (NC)	0 NC (NC)
Vitalität			
Behandlungsnaiv (N = 51)	33 55,75 (7,61)	22 54,90 (7,39)	17 -0,87 (5,82)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	9 58,54 (9,96)	7 53,45 (9,66)	6 -3,96 (7,67)
CS16-Volanesorsen (N = 3)	2 33,29 (14,71)	1 46,66 (NC)	0 NC (NC)

Soziale Funktionsfähigkeit			
Behandlungsnaiv (N = 51)	33 52,93 (7,06)	22 51,64 (5,85)	17 -1,47 (4,61)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	9 52,33 (7,93)	7 49,46 (10,38)	6 -1,67 (2,59)
CS16-Volanesorsen (N = 3)	2 32,28 (7,09)	1 37,29 (NC)	0 NC (NC)
Emotionale Rollenfunktion			
Behandlungsnaiv (N = 51)	33 52,58 (6,31)	22 49,36 (8,00)	17 -3,48 (6,96)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	9 52,30 (7,87)	7 49,70 (8,63)	6 0,58 (1,42)
CS16-Volanesorsen (N = 3)	2 33,54 (17,23)	1 35,28 (NC)	0 NC (NC)
Psychisches Wohlbefinden			
Behandlungsnaiv (N = 51)	33 55,55 (6,40)	22 53,84 (7,46)	17 0,00 (2,92)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	9 51,45 (7,60)	7 50,49 (8,47)	6 0,87 (5,14)
CS16-Volanesorsen (N = 3)	2 37,79 (3,70)	1 37,79 (NC)	0 NC (NC)
Veränderung vom Basiswert der Studie APPROACH zu Woche 13			
Körperliche Funktionsfähigkeit			
CS6-Placebo (N = 30)	25 54,02 (7,13)	20 54,10 (5,11)	19 0,50 (3,76)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	12 55,15 (3,92)	9 56,05 (3,14)	9 -0,21 (1,78)
Körperliche Rollenfunktion			
CS6-Placebo (N = 30)	25 52,94 (5,32)	20 52,44 (5,25)	19 0,12 (2,05)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	12 50,23 (8,32)	9 52,67 (6,83)	9 1,25 (8,41)
Körperliche Schmerzen			
CS6-Placebo (N = 30)	25 54,71 (7,18)	20 55,35 (7,13)	19 2,80 (7,85)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	12 54,68 (12,34)	9 56,31 (8,19)	9 1,66 (13,25)
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung			
CS6-Placebo (N = 30)	25 48,68 (9,36)	20 49,50 (9,67)	19 1,05 (4,10)

CS6-Volanesorsen (N = 14)	12 49,54 (13,91)	9 53,45 (12,51)	9 2,38 (8,47)
Vitalität			
CS6-Placebo (N = 30)	25 56,40 (7,79)	20 56,02 (9,21)	19 -0,31 (4,63)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	12 56,06 (11,25)	9 58,54 (6,81)	9 2,97 (9,96)
Soziale Funktionsfähigkeit			
CS6-Placebo (N = 30)	25 52,53 (6,39)	20 53,83 (5,17)	19 1,58 (4,44)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	12 51,07 (10,06)	9 53,44 (5,48)	9 2,79 (9,42)
Emotionale Rollenfunktion			
CS6-Placebo (N = 30)	25 52,27 (6,06)	20 52,51 (6,73)	19 -0,18 (5,74)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	12 50,08 (9,52)	9 51,14 (7,61)	9 1,93 (6,06)
Psychisches Wohlbefinden			
CS6-Placebo (N = 30)	25 51,50 (8,42)	20 55,71 (7,36)	19 3,72 (5,40)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	12 52,61 (11,28)	9 54,65 (7,53)	9 3,49 (12,88)
Veränderung vom Basiswert der Studie APPROACH zu Woche 26			
Körperliche Funktionsfähigkeit			
CS6-Placebo (N = 30)	25 54,02 (7,13)	24 51,94 (9,68)	23 -2,43 (10,56)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	12 55,15 (3,92)	9 56,48 (2,55)	9 0,21 (1,50)
Körperliche Rollenfunktion			
CS6-Placebo (N = 30)	25 52,94 (5,32)	24 50,61 (7,04)	23 -1,76 (6,74)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	12 50,23 (8,32)	9 52,42 (7,49)	9 1,00 (8,26)
Körperliche Schmerzen			
CS6-Placebo (N = 30)	25 54,71 (7,18)	24 52,93 (9,37)	23 -1,17 (11,08)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	12 54,68 (12,34)	9 56,31 (9,19)	9 1,66 (15,44)

Allgemeine Gesundheitswahrnehmung			
CS6-Placebo (N = 30)	25 48,68 (9,36)	24 49,18 (8,99)	23 0,93 (4,80)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	12 49,54 (13,91)	9 51,18 (13,67)	9 0,21 (7,37)
Vitalität			
CS6-Placebo (N = 30)	25 56,40 (7,79)	24 54,58 (9,97)	23 -1,55 (6,20)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	12 56,06 (11,25)	9 60,52 (6,97)	9 2,97 (9,03)
Soziale Funktionsfähigkeit			
CS6-Placebo (N = 30)	25 52,53 (6,39)	24 52,54 (6,00)	23 -0,00 (5,01)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	12 51,07 (10,06)	9 51,77 (9,85)	9 1,12 (7,43)
Emotionale Rollenfunktion			
CS6-Placebo (N = 30)	25 52,27 (6,06)	24 51,24 (7,81)	23 -1,51 (7,34)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	12 50,08 (9,52)	9 52,69 (7,39)	9 3,48 (8,16)
Psychisches Wohlbefinden			
CS6-Placebo (N = 30)	25 51,50 (8,42)	24 54,03 (8,45)	23 2,05 (5,23)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	12 52,61 (11,28)	9 56,39 (7,79)	9 4,65 (11,97)
Veränderung vom Basiswert der Studie APPROACH zu Woche 52			
Körperliche Funktionsfähigkeit			
CS6-Placebo (N = 30)	25 54,02 (7,13)	14 52,21 (10,22)	13 -1,62 (3,48)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	12 55,15 (3,92)	7 53,71 (7,73)	7 -1,09 (4,11)
Körperliche Rollenfunktion			
CS6-Placebo (N = 30)	25 52,94 (5,32)	14 50,10 (6,93)	13 -1,73 (4,95)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	12 50,23 (8,32)	7 51,06 (8,48)	7 0,96 (1,77)
Körperliche Schmerzen			
CS6-Placebo (N = 30)	25 54,71 (7,18)	14 51,46 (8,17)	13 0,37 (6,91)

CS6-Volanesorsen (N = 14)	12 54,68 (12,34)	7 55,20 (11,61)	7 -1,84 (3,36)
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung			
CS6-Placebo (N = 30)	25 48,68 (9,36)	14 46,87 (10,15)	13 0,44 (6,09)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	12 49,54 (13,91)	7 46,04 (11,72)	7 -2,39 (5,72)
Vitalität			
CS6-Placebo (N = 30)	25 56,40 (7,79)	14 55,78 (8,36)	13 2,97 (5,81)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	12 56,06 (11,25)	7 53,45 (9,66)	7 -3,82 (9,66)
Soziale Funktionsfähigkeit			
CS6-Placebo (N = 30)	25 52,53 (6,39)	14 52,33 (5,90)	13 1,16 (5,84)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	12 51,07 (10,06)	7 49,46 (10,38)	7 -0,72 (1,89)
Emotionale Rollenfunktion			
CS6-Placebo (N = 30)	25 52,27 (6,06)	14 49,21 (8,19)	13 -4,29 (7,13)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	12 50,08 (9,52)	7 49,70 (8,63)	7 0,50 (3,13)
Psychisches Wohlbefinden			
CS6-Placebo (N = 30)	25 51,50 (8,42)	14 53,86 (8,70)	13 3,62 (6,28)
CS6-Volanesorsen (N = 14)	12 52,61 (11,28)	7 50,49 (8,47)	7 -3,74 (7,83)
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; NC: Nicht berechnet</p> <p>Unter den behandlungsnaiven Patienten waren 19 neu in die Studie APPROACH OLE aufgenommene Patienten sowie 30 Placebo-behandelte Patienten aus der Indexstudie APPROACH (CS6) und zwei Placebo-behandelte Patienten aus den Indexstudie COMPASS (CS16). Weitere 17 Patienten waren mit Volanesorsen vorbehandelt, davon stammten 14 Patienten aus der Indexstudie APPROACH und drei Patienten aus der Indexstudie COMPASS. Patienten aus der Indexstudie COMPASS hatten keine Endpunkterhebung für den SF-36 in dieser Indexstudie.</p> <p>a: Der Basiswert der Studie APPROACH OLE ist definiert als der letzte nicht-fehlende Wert in Woche 1 dieser Studie. Der Basiswert der Indexstudie APPROACH ist definiert als der letzte nicht-fehlende Wert in Woche 1 der Behandlung in dieser Indexstudie.</p>			

Die Veränderung des Mittelwerts der einzelnen Domänen des SF-36 im Vergleich zum Basiswert als auch die Ausgangswerte sind für die behandlungsnaive und die mit Volanesorsen in der Studie APPROACH vorbehandelte Gruppe vergleichbar. Die Datenerhebung in der CS16-Volanesorsen-Gruppe ist aufgrund der geringen Anzahl an Patienten nicht aussagekräftig (Tabelle 4-116).

Grundsätzlich ist bei der Bewertung dieses Ergebnisses zu bedenken, dass generische Fragebögen wie der SF-36 nicht unbedingt die für die betroffene Patientenpopulation relevante Problematik abbilden und dementsprechend oft auch nicht sensitiv genug sind, um eine therapiebedingte Verbesserung der Lebensqualität zu erfassen. Wie schon für die VAS des EQ-5D erwähnt, zeigten Patienten in der Studie APPROACH ungewöhnlich hohe Basiswerte für die Domänen des SF-36, was auf die Bewältigungsstrategien dieser Patienten im Umgang mit ihrer Erkrankung zurückzuführen sein könnte. Derzeit werden daher krankheitsspezifische Fragebögen für FCS-Patienten entwickelt [18, 31, 44]. Diese stehen aber noch nicht für die Erhebung in klinischen Studien zur Verfügung, so auch nicht für die in diesem Dossier dargestellte Studie APPROACH, der ersten in der Indikation FCS durchgeführten RCT-Studie der Phase III.

Ergebnisse der retrospektiven Analyse ReFOCUS auf Basis von patientenberichteten Fragebögen konnten zeigen, dass die Behandlung mit Volanesorsen zu einer Verbesserung physischer, psychischer und kognitiver Symptome und damit verschiedener Aspekte der Lebensqualität von FCS-Patienten geführt hat. Darüber hinaus führte Volanesorsen auch zu einer Reduktion der Auswirkungen von FCS auf das persönliche, soziale und berufliche Leben dieser Patienten [45].

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext der Studie APPROACH OLE wurden in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 gemacht.

4.3.2.3.3.6 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-117: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
COMPASS	Ein unerwünschtes Ereignis wurde als nachteiliges oder unbeabsichtigtes Zeichen (inklusive z.B. eines klinisch signifikanten abnormen Laborbefundes), Symptom oder Krankheit definiert, das temporär mit der Studie oder dem Gebrauch der Studienmedikation assoziiert ist, unabhängig davon, ob das unerwünschte Ereignis als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend erachtet wurde. <i>Zeitpunkt der Endpunkterhebung:</i> Mit Ausnahme der unabhängig bestätigten akuten Pankreatitiden wurden alle unerwünschten Ereignisse wurden als behandlungsassoziierte unerwünschte Ereignisse (<i>treatment-emergent adverse event</i> , TEAE) dargestellt. Ein solches Ereignis war definiert als ein Ereignis, das am

Tag der ersten Dosierung oder nach der ersten Dosierung erstmalig auftrat oder sich verschlimmerte.

Alle unerwünschten Ereignisse wurden nach der *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA)-Version 19.1 kodiert.

Beurteilung des Schweregrads:

- Leicht: Das Ereignis wurde leicht durch den Patienten ertragen und hatte keinen Einfluss auf die täglichen Aktivitäten.
- Moderat: Das Ereignis verursachte mehr Beschwerden und beeinträchtigte die üblichen täglichen Aktivitäten des Patienten.
- Schwer: Das Ereignis behinderte den Patienten und verursachte erhebliche Beeinträchtigungen der üblichen täglichen Aktivitäten des Patienten.

Wenn sich der Schweregrad (leicht, moderat, schwer) eines unerwünschten Ereignisses veränderte, wurde ein neuer Eintrag für dieses unerwünschte Ereignis mit dem neuen Schweregrad angelegt, wobei das Anfangsdatum für dieses neue Ereignis und das Enddatum des alten Ereignisses auf denselben Tag gesetzt wurden.

Beurteilung der Kausalität:

Der Zusammenhang eines Ereignisses mit der Studienmedikation wurde folgendermaßen charakterisiert:

- Zusammenhängend: Klare Anzeichen, dass das Ereignis mit der Studienmedikation in Zusammenhang stand, z.B. durch Bestätigung nach einer positiven *Rechallenge*.
- Möglich: Das Ereignis konnte nicht durch die Krankheit, andere Medikamente oder andere Ursachen erklärt werden, und es gab einen plausiblen zeitlichen Zusammenhang zwischen dem Ereignis und der Medikamenteneinnahme.
- Unwahrscheinlich/gering: Ein Ereignis, für das eine alternative Erklärung wie z.B. andere Medikamente oder bestehende Beschwerden wahrscheinlicher war, oder bei dem der zeitliche Zusammenhang mit der Medikamenteneinnahme und/oder die Exposition darauf hinweisen, dass ein kausaler Zusammenhang unwahrscheinlich war.
- Nicht zusammenhängend: Das Ereignis konnte ohne Weiteres durch die bei dem Patienten zugrundeliegende Krankheit, andere Medikamente oder andere Ursachen erklärt werden und war daher nach Meinung des Prüfarztes nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend.

Ein Zusammenhang eines unerwünschten Ereignisses mit der Studienmedikation wurde als „zusammenhängend“ oder „möglich“ definiert. Ein Ereignis wurde ebenfalls in Zusammenhang mit der Studienmedikation gebracht, wenn keine Daten über eine Beurteilung der Kausalität vorlagen. Die Klassifizierung „kein Zusammenhang“ ergibt sich aus der Beurteilung der Kausalität als „unwahrscheinlich/gering“ und „nicht zusammenhängend“.

Unerwünschte Ereignisse

In diesem Dossier dargestellt werden:

- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis
- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, das potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung steht
- Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis
- Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis, das potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung steht
- Unerwünschte Ereignisse auf Ebene der *Preferred Terms*, die bei ≥ 10 % der Patienten der Volanesorsen-Gruppe auftraten mit Ausnahme von unerwünschten Ereignissen an der Injektionsstelle, die als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse diskutiert werden

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wurde als unerwünschte Ereignisse definiert, wenn es nach Ansicht des Prüfarztes oder des Sponsors (a) den Tod eines Patienten zur Folge hatten, (b) unmittelbar lebensbedrohlich waren, (c) eine Einweisung ins Krankenhaus oder einen verlängerten Krankenhausaufenthalt erforderlich machten, (d) eine anhaltende oder schwerwiegende Behinderung oder Einschränkung oder (e) eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich zogen. Darüber hinaus wurde ein unerwünschtes Ereignis als ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis klassifiziert, wenn es (f) ein wichtiges medizinisches Ereignis war, das nicht tödlich oder lebensbedrohend war oder eine Hospitalisierung zur Folge hatte, sofern es nach einer angemessenen medizinischen Einschätzung den Patienten gefährdete und eine medizinische oder chirurgische Maßnahme zur Folge hatte, um eines der oben aufgezählten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zu verhindern.

In diesem Dossier dargestellt werden:

- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, das als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis klassifiziert wurde
- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, das als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis klassifiziert wurde und das potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung steht
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf Ebene der *System Organ Class (SOC)* und *Preferred Terms*

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

In diesem Dossier dargestellt werden:

- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis während des Beobachtungszeitraums, das zum Therapieabbruch führte
- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis während des Beobachtungszeitraums, das zum Therapieabbruch führte und potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung steht
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten auf Ebene der *System Organ Class (SOC)* und *Preferred Terms*

Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten

In diesem Dossier dargestellt werden:

- Anteil der Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, das zum Tod führte

Unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse

Unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden

Als unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gewertet, die auf eine akute Pankreatitis hinweisen. Dazu wurde die Diagnose einer potentiellen akuten Pankreatitis durch ein verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee (*Pancreatitis Adjudication Committee, PAC*) bestätigt. Dieses Komitee bestand aus 3 permanenten Mitgliedern, deren Beurteilung auf den *Revised Atlanta Diagnostic Criteria* für akute Pankreatitiden [63] beruhte. Diese Kriterien verlangen, dass zwei der folgenden drei Kriterien für die Diagnose einer akuten Pankreatitis erfüllt ist:

- abdominaler Schmerz, der vereinbar mit einer akuten Pankreatitis ist (akuter Beginn eines persistierenden, schwerwiegenden, epigastrischen Schmerzes, der oft in den Rücken ausstrahlt);
- Aktivität der Serumlipase (oder Amylase), die mindestens dreimal größer als das obere Ende des Normalwertes ist;
- charakteristische Befunde einer akuten Pankreatitis bei einer kontrastverstärkten

Computertomographie, einer Magnetresonanztomographie oder eines transabdominalen Ultraschalls.

Da Patienten mit Hypertriglyzeridämie jedoch ein erhöhtes Risiko für wiederholt auftretende Pankreatitiden haben, wird im klinischen Alltag oft von den oben aufgeführten Kriterien abgewichen [64] und ein pragmatischer Ansatz bei der Diagnose einer akuten Pankreatitis verfolgt. Zudem zeigen diese Patienten oft keine Auffälligkeiten in der Aktivität der Amylase [65], was an einer Interferenz mit dem entsprechenden Labortest liegen kann [66]. Um dennoch zu einer unabhängigen Beurteilung einer akuten Pankreatitis durch das Expertenkomitee auf Basis der vorhandenen Daten zu gelangen, wurde eine erweiterte Klassifikation vorgenommen, nach der die nachfolgend aufgeführten Gruppen als unabhängig bestätigte akute Pankreatitis gewertet wurden:

- Dokumentierte Pankreatitis: entsprechend den oben genannten *Revised Atlanta Diagnostic Criteria* für akute Pankreatitiden.
- Wahrscheinliche Pankreatitis: klinische Pankreatitis mit Dokumentation typischer klinischer Merkmale und eines abnormalen Wertes für Amylase/Lipase, der weniger als dreifach erhöht im Vergleich zur oberen Grenze des Normalwertes ist; dabei müssen alle folgenden Merkmale erfüllt sein:
 - abdominaler Schmerz, der vereinbar mit einer akuten Pankreatitis ist (akuter Beginn eines persistierenden, schwerwiegenden, epigastrischen Schmerzes, der oft in den Rücken ausstrahlt);
 - typische unterstützende Behandlung einer Pankreatitis ist initiiert (z.B. keine orale Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme, intravenöse Verabreichung von Flüssigkeit, Verschreibung von Analgetika [stärker als Paracetamol allein]);
 - Werte für Amylase oder Lipase sind erhöht, aber nicht über das dreifache der oberen Grenze des Normalwertes hinaus;
 - radiologische Untersuchungen nicht durchgeführt oder diagnostisch verwertbar;
 - Diagnose einer akuten Pankreatitis bei der Entlassung durch einen Oberarzt, keine alternative Diagnose vorgeschlagen.
- Mögliche Pankreatitis: Dokumentation typischer klinischer Merkmale einer Pankreatitis bei einem Patienten mit einer Krankengeschichte von Pankreatitiden; dabei müssen alle folgenden Merkmale erfüllt sein:
 - vorhergehende medizinische Diagnose einer akuten Pankreatitis;
 - abdominaler Schmerz, der vereinbar mit einer akuten Pankreatitis ist (akuter Beginn eines persistierenden, schwerwiegenden, epigastrischen Schmerzes, der oft in den Rücken ausstrahlt);
 - typische unterstützende Behandlung einer Pankreatitis ist initiiert (z.B. keine orale Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme, intravenöse Verabreichung von Flüssigkeit, Verschreibung von Analgetika [stärker als Paracetamol allein]);
 - Werte für die Serumamylase oder Serumlipase entweder normal, nicht bestimmt oder fehlend;
 - radiologische Untersuchungen nicht durchgeführt oder diagnostisch verwertbar;
 - Diagnose einer akuten Pankreatitis bei der Entlassung durch den Arzt, keine alternative Diagnose.

Die Bestätigung einer akuten Pankreatitis wurde von zwei der drei Mitglieder des Expertenkomitees durchgeführt. War deren Urteil nicht einstimmig, wurde das dritte Mitglied hinzugezogen. Wurde auch in dieser Konstellation kein Konsens erreicht, fiel die Entscheidung durch den Vorsitzenden des Komitees.

In diesem Dossier dargestellt werden:

- Vergleich der Anzahl unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden während der verschiedenen Studienphasen

Reduktion der Thrombozytenzahl

Als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (*adverse event of special interest*, AESI) wurde eine Reduktion der Thrombozytenzahl von $< 50.000/\text{mm}^3$ (\geq Grad 3) definiert. Ein bestätigter Wert basierte auf einem innerhalb von sieben Tagen nachfolgenden Laborwert. War dieser in derselben oder einer schlechteren Kategorie, wurde der initial gemessene Wert als bestätigt eingeordnet. War der Wert jedoch in einer besseren Kategorie als der initial gemessene Wert, wurde der initiale Wert als bestätigt angesehen und in die Kategorie dieses nachfolgend gemessenen Wertes eingeordnet. Gab es keine wiederholte Messung innerhalb von sieben Tagen, wurde der initiale Wert als bestätigt angesehen.

In diesem Dossier dargestellt werden:

- Zweimaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von $< 140.000/\text{mm}^3$ oder einmaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von $< 100.000/\text{mm}^3$
- Anteil der Patienten mit einem Nadir der Thrombozytenzahl nach Ausgangslage (*baseline*) von $100.000/\text{mm}^3 - 140.000/\text{mm}^3$, $75.000/\text{mm}^3 - < 100.000/\text{mm}^3$, $50.000/\text{mm}^3 - < 75.000/\text{mm}^3$, $25.000/\text{mm}^3 - < 50.000/\text{mm}^3$ oder $0 - < 25.000/\text{mm}^3$

Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle

Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle wurden mittels des MedDRA-Kodierungssystems Version 19.1 unter Verwendung der *Preferred Terms* „Erythem an der Injektionsstelle“, „Schwellung an der Injektionsstelle“, „Injektionsstelle juckend“, „Schmerzen an der Injektionsstelle“ und „Druckschmerz an der Injektionsstelle“ zusammengefasst. Gezählt wurden Ereignisse, die am Tag der Injektion auftraten und für mindestens zwei Tage anhielten (d.h. erstmaliges Auftreten des Ereignisses am Tag der Injektion und kein Ende des Ereignisses am selben Tag oder am Tag danach). Ereignisse mit fehlendem Eintrag für ein Ende des Ereignisses wurden ebenfalls mitgezählt.

In diesem Dossier dargestellt werden:

- Anteil der Patienten mit mindestens einer lokalen Reaktion der Haut an der Injektionsstelle
- Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle auf Ebene der *Preferred Terms*
- Prozentualer Anteil der Injektionen, die zu lokalen Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle führten, berechnet mittels $(A/B) \times 100$. Dabei ist A die Zahl der Injektionen, die zu solchen Reaktionen führten, während B die Gesamtzahl der Injektionen ist.
- Unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle auf Ebene der *Preferred Terms*

Grippeähnliche Reaktionen

Grippeähnliche Reaktionen wurden mittels des MedDRA-Kodierungssystems Version 19.1 zusammengefasst und dabei definiert als (a) grippeähnliche Erkrankungen oder (b) Wärmegefühl, Fieber oder Körpertemperatur erhöht mit mindestens zwei weiteren unerwünschten Ereignissen (Arthralgie, Schüttelfrost oder Myalgie), jeweils am Tag der Injektion oder am darauffolgenden Tag beginnend.

In diesem Dossier dargestellt werden:

- Anteil der Patienten mit mindestens einer grippeähnlichen Reaktion
- Grippeähnliche Reaktionen auf Ebene der *Preferred Terms*
- Prozentualer Anteil der Injektionen, die zu grippeähnlichen Reaktionen führten, berechnet mittels $(A/B) \times 100$. Dabei ist A die Zahl der Injektionen, die zu grippeähnlichen Reaktionen am Tag der Injektion oder am darauffolgenden Tag führten, während B die Gesamtzahl der Injektionen ist.

Blutungen

Unerwünschte Ereignisse von Blutungen wurden mittels des MedDRA- Kodierungssystems

	<p>Version 19.1 zusammengefasst und dabei definiert auf Basis der <i>Standardised MedDRA Queries</i> (SMQ) „<i>Haemorrhages</i>“.</p> <p><i>In diesem Dossier dargestellt werden:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis von Blutungen • Unerwünschte Ereignisse von Blutungen auf Ebene der <i>Preferred Terms</i> • Analyse dieser Ereignisse unter Ausschluss von abnormen Laborparametern in Zusammenhang mit der Thrombozytenzahl
<p>APPROACH OLE</p>	<p>Ein unerwünschtes Ereignis wurde als nachteiliges oder unbeabsichtigtes Zeichen (inklusive z.B. eines klinisch signifikanten abnormen Laborbefundes), Symptom oder Krankheit definiert, das temporär mit der Studie oder dem Gebrauch der Studienmedikation assoziiert ist, unabhängig davon, ob das unerwünschte Ereignis als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend erachtet wurde.</p> <p><i>Zeitpunkt der Endpunkterhebung:</i></p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse wurden als behandlungsassoziierte unerwünschte Ereignisse (<i>treatment-emergent adverse event</i>, TEAE) dargestellt. Ein solches Ereignis war definiert als ein Ereignis, das am Tag der ersten Dosierung oder nach der ersten Dosierung mit Volanesorsen erstmalig auftrat oder sich verschlimmerte.</p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse wurden nach der <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA)-Version 19.1 kodiert.</p> <p><i>Beurteilung des Schweregrads:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leicht: Das Ereignis wurde leicht durch den Patienten ertragen und hatte keinen Einfluss auf die täglichen Aktivitäten. • Moderat: Das Ereignis verursachte mehr Beschwerden und beeinträchtigte die üblichen täglichen Aktivitäten des Patienten. • Schwer: Das Ereignis behinderte den Patienten und verursachte erhebliche Beeinträchtigungen der üblichen täglichen Aktivitäten des Patienten. <p>Wenn sich der Schweregrad (leicht, moderat, schwer) eines unerwünschten Ereignisses veränderte, wurde ein neuer Eintrag für dieses unerwünschte Ereignis mit dem neuen Schweregrad angelegt, wobei das Anfangsdatum für dieses neue Ereignis und das Enddatum des alten Ereignisses auf denselben Tag gesetzt wurden.</p> <p><i>Beurteilung der Kausalität:</i></p> <p>Der Zusammenhang eines Ereignisses mit der Studienmedikation wurde folgendermaßen charakterisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusammenhängend: Klare Anzeichen, dass das Ereignis mit der Studienmedikation in Zusammenhang stand, z.B. durch Bestätigung nach einer positiven <i>Rechallenge</i>. • Möglich: Das Ereignis konnte nicht durch die Krankheit, andere Medikamente oder andere Ursachen erklärt werden, und es gab einen plausiblen zeitlichen Zusammenhang zwischen dem Ereignis und der Medikamenteneinnahme. • Unwahrscheinlich/gering: Ein Ereignis, für das eine alternative Erklärung wie z.B. andere Medikamente oder bestehende Beschwerden wahrscheinlicher war, oder bei dem der zeitliche Zusammenhang mit der Medikamenteneinnahme und/oder die Exposition darauf hinweisen, dass ein kausaler Zusammenhang unwahrscheinlich war. • Nicht zusammenhängend: Das Ereignis konnte ohne Weiteres durch die bei dem Patienten zugrundeliegende Krankheit, andere Medikamente oder andere Ursachen erklärt werden und war daher nach Meinung des Prüfarztes nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend. <p>Ein Zusammenhang eines unerwünschten Ereignisses mit der Studienmedikation wurde als „zusammenhängend“ oder „möglich“ definiert. Ein Ereignis wurde ebenfalls in Zusammenhang mit der Studienmedikation gebracht, wenn keine Daten über eine Beurteilung der Kausalität vorlagen. Die Klassifizierung „kein Zusammenhang“ ergibt sich aus der Beurteilung der Kausalität als „unwahrscheinlich/gering“ und „nicht</p>

zusammenhängend“.

Unerwünschte Ereignisse

In diesem Dossier dargestellt werden:

- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis
- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, das potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung steht
- Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis
- Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis, das potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung steht
- Unerwünschte Ereignisse auf Ebene der *Preferred Terms*, die bei > 10 % der Patienten auftraten mit Ausnahme von unerwünschten Ereignissen an der Injektionsstelle, die als unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse diskutiert werden

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wurde als unerwünschte Ereignisse definiert, wenn es nach Ansicht des Prüfarztes oder des Sponsors (a) den Tod eines Patienten zur Folge hatten, (b) unmittelbar lebensbedrohlich waren, (c) eine Einweisung ins Krankenhaus oder einen verlängerten Krankenhausaufenthalt erforderlich machten, (d) eine anhaltende oder schwerwiegende Behinderung oder Einschränkung oder (e) eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich zogen. Darüber hinaus wurde ein unerwünschtes Ereignis als ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis klassifiziert, wenn es (f) ein wichtiges medizinisches Ereignis war, das nicht tödlich oder lebensbedrohend war oder eine Hospitalisierung zur Folge hatte, sofern es nach einer angemessenen medizinischen Einschätzung den Patienten gefährdete und eine medizinische oder chirurgische Maßnahme zur Folge hatte, um eines der oben aufgezählten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zu verhindern.

In diesem Dossier dargestellt werden:

- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, das als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis klassifiziert wurde
- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, das als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis klassifiziert wurde und das potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung steht
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf Ebene der *System Organ Class (SOC)* und *Preferred Terms*

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

In diesem Dossier dargestellt werden:

- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis während des Beobachtungszeitraums, das zum Therapieabbruch führte
- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis während des Beobachtungszeitraums, das zum Therapieabbruch führte und potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung steht
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten auf Ebene der *System Organ Class (SOC)* und *Preferred Terms*

Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten

In diesem Dossier dargestellt werden:

- Anteil der Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, das zum Tod führte

Unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse*Reduktion der Thrombozytenzahl*

Als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (*adverse event of special interest*, AESI) wurde eine Reduktion der Thrombozytenzahl von $< 50.000/\text{mm}^3$ mit einer bedeutenden Blutung oder klinisch relevanten, nicht bedeutenden Blutung definiert. Als weiteres AESI wurde eine Reduktion der Thrombozytenzahl von $< 25.000/\text{mm}^3$ unabhängig von Blutungen definiert.

Ein bestätigter Wert basierte auf einem innerhalb von sieben Tagen nachfolgenden Laborwert. War dieser in derselben oder einer schlechteren Kategorie, wurde der initial gemessene Wert als bestätigt eingeordnet. War der Wert jedoch in einer besseren Kategorie als der initial gemessene Wert, wurde der initiale Wert als bestätigt angesehen und in die Kategorie dieses nachfolgend gemessenen Wertes eingeordnet. Gab es keine wiederholte Messung innerhalb von sieben Tagen, wurde der initiale Wert als bestätigt angesehen.

In diesem Dossier dargestellt werden:

- Zweimaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von $< 140.000/\text{mm}^3$ oder einmaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von $< 100.000/\text{mm}^3$
- Anteil der Patienten mit einer bestätigten Nadir der Thrombozytenzahl nach Ausgangslage (*baseline*) von $100.000/\text{mm}^3 - 140.000/\text{mm}^3$, $75.000/\text{mm}^3 - < 100.000/\text{mm}^3$, $50.000/\text{mm}^3 - < 75.000/\text{mm}^3$, $25.000/\text{mm}^3 - < 50.000/\text{mm}^3$ oder $0 - < 25.000/\text{mm}^3$

Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle

Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle wurden mittels des MedDRA-Kodierungssystems Version 19.1 unter Verwendung der *Preferred Terms* „Erythem an der Injektionsstelle“, „Schwellung an der Injektionsstelle“, „Injektionsstelle juckend“, „Schmerzen an der Injektionsstelle“ und „Druckschmerz an der Injektionsstelle“ zusammengefasst. Gezählt wurden Ereignisse, die am Tag der Injektion auftraten und für mindestens zwei Tage anhielten (d.h. erstmaliges Auftreten des Ereignisses am Tag der Injektion und kein Ende des Ereignisses am selben Tag oder am Tag danach). Ereignisse mit fehlendem Eintrag für ein Ende des Ereignisses wurden ebenfalls mitgezählt.

In diesem Dossier dargestellt werden:

- Anteil der Patienten mit mindestens einer lokalen Reaktion der Haut an der Injektionsstelle
- Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle auf Ebene der *Preferred Terms*
- Prozentualer Anteil der Injektionen, die zu lokalen Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle führten, berechnet mittels $(A/B) \times 100$. Dabei ist A die Zahl der Injektionen, die zu solchen Reaktionen führten, während B die Gesamtzahl der Injektionen ist.
- Unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle auf Ebene der *Preferred Terms*

Grippeähnliche Reaktionen

Grippeähnliche Reaktionen wurden mittels des MedDRA-Kodierungssystems Version 19.1 zusammengefasst und dabei definiert als (a) grippeähnliche Erkrankungen oder (b) Wärmegefühl, Fieber oder Körpertemperatur erhöht mit mindestens zwei weiteren unerwünschten Ereignissen (Arthralgie, Schüttelfrost oder Myalgie), jeweils am Tag der Injektion oder am darauffolgenden Tag beginnend.

In diesem Dossier dargestellt werden:

- Anteil der Patienten mit mindestens einer grippeähnlichen Reaktion
- Grippeähnliche Reaktionen auf Ebene der *Preferred Terms*
- Prozentualer Anteil der Injektionen, die zu grippeähnlichen Reaktionen führten, berechnet mittels $(A/B) \times 100$. Dabei ist A die Zahl der Injektionen, die zu grippeähnlichen Reaktionen am Tag der Injektion oder am darauffolgenden Tag führten, während B die

Gesamtzahl der Injektionen ist.

Blutungen

Unerwünschte Ereignisse von Blutungen wurden mittels des MedDRA- Kodierungssystems Version 19.1 zusammengefasst und dabei definiert auf Basis der *Standardised MedDRA Queries* (SMQ) „Haemorrhages“.

In diesem Dossier dargestellt werden:

- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis von Blutungen
- Unerwünschte Ereignisse von Blutungen auf Ebene der *Preferred Terms*

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 4-118: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COMPASS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
APPROACH OLE	- a, b	Nein ^a	Nein ^a	Ja	Ja	Hoch

a: Bei APPROACH OLE handelt es sich um eine offene, einarmige Langzeitstudie.
b: Bei diesem Studiendesign muss grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden, auch wenn eine Einschätzung des Verzerrungspotentials aufgrund der in Abschnitt 4.2.4 gegebenen Kriterien nicht zielführend ist.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das als niedrig eingestufte Verzerrungspotential des patientenrelevanten Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ der Studie COMPASS begründet sich auf dem ebenfalls niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene. Zusätzlich war der Endpunkterheber verblindet. Die primäre Analyse des Endpunktes beruht auf der Population des *Safety Set* wie in Abschnitt 4.3.1.2.2 näher erläutert. Dabei entspricht diese Population auch der praktikablen ITT-Population. Der Endpunkt wurde zudem wie geplant ausgewertet und die Ergebnisse im Studienbericht dargestellt, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher nicht gegeben. Weitere Aspekte liegen nicht vor, das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes kann also insgesamt als niedrig bewertet werden.

Das hohe Verzerrungspotential des patientenrelevanten Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ der Studie APPROACH OLE ergibt sich aus der Tatsache, dass es sich hierbei um eine offene, einarmige Langzeitstudie handelt. Bei diesem Studiendesign muss grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden, auch wenn eine Einschätzung des Verzerrungspotentials aufgrund der in Abschnitt 4.2.4 gegebenen Kriterien nicht zielführend ist. Darüber hinaus ist allerdings festzustellen, dass der Endpunkt wie geplant ausgewertet und die Ergebnisse im Studienbericht dargestellt wurde, so dass eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung daher nicht gegeben ist.

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

Ergebnisse der Studie COMPASS

Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch oder Tod führten

In den nachfolgenden Tabellen wird eine Übersicht über die in der Studie COMPASS aufgetretenen unerwünschten Ereignisse, schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse sowie die unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch oder Tod führten, gegeben (Tabelle 4-119). Ergänzend wurden die Ereignisse dargestellt, die potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung stehen. Es folgt außerdem eine Darstellung auf Ebene der *System Organ Class* (SOC) bzw. *Preferred Terms* für die unerwünschten Ereignisse (Tabelle 4-120), die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (Tabelle 4-121) und die unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (Tabelle 4-122).

Tabelle 4-119: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen (COMPASS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Übersicht

COMPASS (FAS-Population inklusive FCS-Patienten)				
	Patienten n (%)	Behandlungseffekt OR [95 % KI] ^a p-Wert	Behandlungseffekt RR [95 % KI] ^a p-Wert	Behandlungseffekt ARD [95 % KI] ^a p-Wert
Unerwünschte Ereignisse				
Placebo (N = 38)	34 (89,5)	8,71 [0,94; 80,85] p = 0,0570	1,10 [0,99; 1,23] p = 0,0875	0,09 [-0,01; 0,19] p = 0,0743
Volanesorsen (N = 75)	74 (98,7)			
Unerwünschte Ereignisse, die potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung stehen ^b				
Placebo (N = 38)	13 (34,2)	34,13 [10,18; 114,45] p < 0,0001	2,77 [1,77; 4,31] p < 0,0001	0,60 [0,45; 0,76] p < 0,0001
Volanesorsen (N = 75)	71 (94,7)			
Schwere unerwünschte Ereignisse				
Placebo (N = 38)	4 (10,5)	1,70 [0,57; 5,03] p = 0,3411	1,65 [0,58; 4,71] p = 0,3521	0,07 [-0,06; 0,20] p = 0,3042
Volanesorsen (N = 75)	13 (17,3)			

Schwere unerwünschte Ereignisse, die potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung stehen^b				
Placebo (N = 38)	0 (0,0)	2,62 [0,12; 55,93]	2,55 [0,13; 51,80]	0,03 [-0,03; 0,08]
Volanesorsen (N = 75)	2 (2,7)	p = 0,5376	p = 0,5424	p = 0,3280
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
Placebo (N = 38)	4 (10,5)	1,01 [0,29; 3,58]	1,01 [0,33; 3,15]	0,001 [-0,119; 0,121]
Volanesorsen (N = 75)	8 (10,7)	p = 0,9818	p = 0,9818	p = 0,9817
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung stehen^b				
Placebo (N = 38)	0 (0,0)	1,55 [0,06; 38,96]	1,53 [0,06; 36,68]	0,01 [-0,03; 0,06]
Volanesorsen (N = 75)	1 (1,3)	p = 0,7898	p = 0,7931	p = 0,5795
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten				
Placebo (N = 38)	3 (7,9)	2,45 [0,85; 7,08]	2,53 [0,78; 8,22]	0,121 [-0,004; 0,246]
Volanesorsen (N = 75)	15 (20,0)	p = 0,0981	p = 0,1215	p = 0,0571
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten und potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung stehen^b				
Placebo (N = 38)	1 (2,6)	3,98 [1,27; 12,50]	7,09 [0,97; 51,94]	0,16 [0,06; 0,26]
Volanesorsen (N = 75)	14 (18,7)	p = 0,0181	p = 0,0538	p = 0,0020
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten				
Placebo (N = 38)	0 (0,0)	-	-	-
Volanesorsen (N = 75)	0 (0,0)	-	-	-
<p>N: Patientenzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Safety Set</i>); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; ARD: Absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall</p> <p>Nach Woche 13 wurde für alle Patienten die wöchentliche Dosierung auf eine zweiwöchentliche Dosierung reduziert, es sei denn, der Patient hatte bis zum 27.05.2016 bereits ≥ 5 Monate an Dosierung erhalten.</p> <p>a: <i>Post-hoc</i>-Analyse. Bei Vierfeldertafeln mit Ereignissen > 0, aber ≤ 5 wurde das Peto-OR berechnet, bei Vierfeldertafeln mit Nullzellen wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.</p> <p>b: Als Ereignisse, die mit der Studienmedikation potentiell in Verbindung stehen, wurden Ereignisse definiert, deren Kausalität als „zusammenhängend“ oder „möglich“ eingestuft wurde, oder für die Daten über eine Beurteilung der Kausalität nicht vorlagen (siehe Tabelle 4-117).</p>				
COMPASS (FAS-Population inklusive FCS-Patienten)				
	Patienten	Behandlungseffekt	Behandlungseffekt	Behandlungseffekt
	n (%)	OR [95 % KI] ^a	RR [95 % KI] ^a	ARD [95 % KI] ^a
		p-Wert	p-Wert	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse				
Placebo (N = 38)	34 (89,5)	13,17 [0,69; 252,62]	1,12 [1,00; 1,24]	0,11 [0,00; 0,21]
Volanesorsen (N = 50) [W13]	50 (100,0)	p = 0,0871	p = 0,0456	p = 0,0470
Unerwünschte Ereignisse, die potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung stehen^b				
Placebo (N = 38)	13 (34,2)	46,15 [9,65; 220,79]	2,81 [1,80; 4,38]	0,62 [0,46; 0,78]
Volanesorsen (N = 50) [W13]	48 (96,0)	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001

Schwere unerwünschte Ereignisse				
Placebo (N = 38)	4 (10,5)	2,01 [0,64; 6,34] p = 0,2314	1,90 [0,65; 5,60] p = 0,2441	0,09 [-0,05; 0,24] p = 0,2087
Volanesorsen (N = 50) [W13]	10 (20,0)			
Schwere unerwünschte Ereignisse, die potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung stehen^b				
Placebo (N = 38)	0 (0,0)	2,33 [0,09; 58,88] p = 0,6070	2,29 [0,10; 54,62] p = 0,6093	0,02 [-0,04; 0,08] p = 0,5012
Volanesorsen (N = 50) [W13]	1 (2,0)			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
Placebo (N = 38)	4 (10,5)	1,16 [0,31; 4,33] p = 0,8301	1,14 [0,35; 3,76] p = 0,8295	0,01 [-0,12; 0,15] p = 0,8278
Volanesorsen (N = 50) [W13]	6 (12,0)			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung stehen^b				
Placebo (N = 38)	0 (0,0)	2,33 [0,09; 58,88] p = 0,6070	2,29 [0,10; 54,62] p = 0,6093	0,02 [-0,04; 0,08] p = 0,5012
Volanesorsen (N = 50) [W13]	1 (2,0)			
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten				
Placebo (N = 38)	3 (7,9)	3,58 [1,24; 10,36] p = 0,0186	3,55 [1,10; 11,47] p = 0,0345	0,20 [0,05; 0,35] p = 0,0091
Volanesorsen (N = 50) [W13]	14 (28,0)			
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten und potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung stehen^b				
Placebo (N = 38)	1 (2,6)	5,89 [1,93; 17,98] p = 0,0018	10,64 [1,46; 77,40] p = 0,0195	0,25 [0,12; 0,39] p = 0,0002
Volanesorsen (N = 50) [W13]	14 (28,0)			
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten				
Placebo (N = 38)	0 (0,0)	-	-	-
Volanesorsen (N = 50) [W13]	0 (0,0)			
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Safety Set</i>); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; ARD: Absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; W: Woche</p> <p>In der Volanesorsen-Gruppe sind nur diejenigen Patienten dargestellt, die nach Woche 13 auf eine zweiwöchentliche Dosierung umgestellt wurden.</p> <p>a: <i>Post-hoc</i>-Analyse. Bei Vierfeldertafeln mit Ereignissen > 0, aber ≤ 5 wurde das Peto-OR berechnet, bei Vierfeldertafeln mit Nullzellen wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zelhäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.</p> <p>b: Als Ereignisse, die mit der Studienmedikation potentiell in Verbindung stehen, wurden Ereignisse definiert, deren Kausalität als „zusammenhängend“ oder „möglich“ eingestuft wurde, oder für die Daten über eine Beurteilung der Kausalität nicht vorlagen (siehe Tabelle 4-117).</p>				

Bei der Gesamtrate (Tabelle 4-119) der unerwünschten Ereignisse, schweren unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet ($p > 0,05$). Darüber hinaus waren

die meisten unerwünschten Ereignisse leicht oder moderat. Dieser Aspekt ist auch von Bedeutung, wenn man den statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die unerwünschten Ereignisse beurteilt, die potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung stehen. Von den schweren unerwünschten Ereignissen wurden nur zwei Ereignisse als mit Volanesorsen potentiell in Verbindung stehend klassifiziert, bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war dies nur ein Ereignis in der Volanesorsen-Gruppe einer Serumkrankheit von moderater Intensität. Hier ergaben sich sowohl für die schweren als auch die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Von den 15 Patienten (20,0 %) in der Volanesorsen-Gruppe, bei denen unerwünschte Ereignisse zum Therapieabbruch führten (siehe auch Tabelle 4-122), hatten neun Patienten unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle. Bei insgesamt 14 Patienten (18,7 %) in der Volanesorsen-Gruppe waren die unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, als potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung stehend klassifiziert, hier ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für das OR und die ARD. Die oben genannten unerwünschten Ereignisse an der Injektionsstelle, die zum Therapieabbruch führten, waren dabei leicht bis moderat.

Es wurden keine Todesfälle in der Studie COMPASS oder dem weiteren Studienprogramm mit Volanesorsen berichtet. In der Volanesorsen-Gruppe kam es zu drei schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (MACE). Die drei betroffenen Patienten hatten relevante Vorerkrankungen, und keines dieser Ereignisse wurde vom Prüfarzt als in einem Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet.

Ein ähnliches Bild ergab sich für die Patienten, die nach 13 Wochen auf eine zweiwöchentliche Behandlung mit Volanesorsen umgestellt wurden. Hier wurde außerdem ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt zwischen den Behandlungsarmen für unerwünschte Ereignisse (RR [95 % KI]: 1,12 [1,00; 1,24], $p = 0,0456$) und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (RR [95 % KI]: 3,55 [1,10; 11,47], $p = 0,0345$). Wie eingangs erwähnt, ist bei der Betrachtung dieser Unterschiede jedoch festzuhalten, dass die meisten unerwünschten Ereignisse leicht oder moderat waren.

Nachfolgend wird für die unerwünschten Ereignisse (Tabelle 4-120), schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (Tabelle 4-121) und unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (Tabelle 4-122), die Anzahl der Patienten auf Ebene der *System Organ Class* (SOC) bzw. *Preferred Terms* dargestellt.

Tabelle 4-120: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen (COMPASS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse (*Preferred Terms*), die bei $\geq 10\%$ der Patienten der Volanesorsen-Gruppe auftraten (ausgeschlossen sind unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle, siehe Tabelle 4-126)

COMPASS (FAS-Population inklusive FCS-Patienten)				
	Placebo (N = 38)	Volanesorsen (N = 75) ^a	Volanesorsen [W13] (N = 50) ^b	Alle Patienten (N = 113)
	n (%) ^c	n (%) ^c	n (%) ^c	n (%) ^c
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Diarrhoe	4 (10,5)	10 (13,3)	5 (10,0)	14 (12,4)
Abdominalschmerz	1 (2,6)	10 (13,3)	9 (18,0)	11 (9,7)
Übelkeit	1 (2,6)	7 (9,3)	6 (12,0)	8 (7,1)
SOC: Untersuchungen				
Blutkörperchensenkung erhöht	4 (10,5)	11 (14,7)	5 (10,0)	15 (13,3)
C-reaktives Protein erhöht	0 (0,0)	8 (10,7)	5 (10,0)	8 (7,1)
<i>Low density</i> Lipoprotein erhöht	0 (0,0)	7 (9,3)	4 (8,0)	7 (6,2)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				
Rückenschmerz	4 (10,5)	12 (16,0)	8 (16,0)	16 (14,2)
Arthralgie	0 (0,0)	9 (12,0)	7 (14,0)	9 (8,0)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Nasopharyngitis	5 (13,2)	12 (16,0)	4 (8,0)	17 (15,0)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Ermüdung	4 (10,5)	9 (12,0)	7 (14,0)	13 (11,5)
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Thrombozytopenie	2 (5,3)	10 (13,3)	8 (16,0)	12 (10,6)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems				
Kopfschmerz	4 (10,5)	7 (9,3)	5 (10,0)	11 (9,7)
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Safety Set</i>); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: <i>System Organ Class</i></p> <p>a: Nach Woche 13 wurde für alle Patienten die wöchentliche Dosierung auf eine zweiwöchentliche Dosierung reduziert, es sei denn, der Patient hatte bis zum 27.05.2016 bereits ≥ 5 Monate an Dosierung erhalten.</p> <p>b: In dieser Volanesorsen-Gruppe sind nur diejenigen Patienten dargestellt, die nach Woche 13 auf eine zweiwöchentliche Dosierung umgestellt wurden.</p> <p>c: Patienten mit mehr als einem unerwünschten Ereignis wurden nur einmal auf Ebene der <i>Preferred Terms</i> gezählt.</p>				

Tabelle 4-121: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen (COMPASS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und *Preferred Terms*)

COMPASS (FAS-Population inklusive FCS-Patienten)				
	Placebo (N = 38)	Volanesorsen (N = 75) ^a	Volanesorsen [W13] (N = 50) ^b	Alle Patienten (N = 113)
	n (%) ^c	n (%) ^c	n (%) ^c	n (%) ^c
Patienten mit einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis	4 (10,5)	8 (10,7)	6 (12,0)	12 (10,6)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (7,9)	2 (2,7)	1 (2,0)	5 (4,4)
Dünndarmobstruktion	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (0,9)
Ileus paralytisch	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)
Pankreatitis akut	2 (5,3)	1 (1,3)	0 (0,0)	3 (2,7)
Pankreatitis Rezidiv	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems				
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0,0)	2 (2,7)	2 (4,0)	2 (1,8)
Hemiparese	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (0,9)
Stenose der Arteria carotis	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (0,9)
SOC: Gefäßerkrankungen				
Gefäßerkrankungen	0 (0,0)	2 (2,7)	2 (4,0)	2 (1,8)
Hypertensive Krise	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (0,9)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (0,9)
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen				
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)
Cholelithiasis	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (0,9)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (0,9)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)
Asthma	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)
SOC: Erkrankungen des Immunsystems				
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (0,9)

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

Serumkrankheit	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (0,9)
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (0,9)
Vertigo	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (0,9)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)
Infektion der Bauchspeicheldrüse	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,9)
Ulnafraktur	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,9)
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Safety Set</i>); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: <i>System Organ Class</i></p> <p>a: Nach Woche 13 wurde für alle Patienten die wöchentliche Dosierung auf eine zweiwöchentliche Dosierung reduziert, es sei denn, der Patient hatte bis zum 27.05.2016 bereits ≥ 5 Monate an Dosierung erhalten.</p> <p>b: In dieser Volanesorsen-Gruppe sind nur diejenigen Patienten dargestellt, die nach Woche 13 auf eine zweiwöchentliche Dosierung umgestellt wurden.</p> <p>c: Auf jeder Ebene (Patienten mit einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, SOC, <i>Preferred Term</i>) wurden Patienten, die mehr als ein unerwünschtes Ereignis berichteten, nur einmal gezählt.</p>				

Tabelle 4-122: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen (COMPASS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (SOC und *Preferred Terms*)

COMPASS (FAS-Population inklusive FCS-Patienten)				
	Placebo (N = 38)	Volanesorsen (N = 75) ^a	Volanesorsen [W13] (N = 50) ^b	Alle Patienten (N = 113)
	n (%) ^c	n (%) ^c	n (%) ^c	n (%) ^c
Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte	3 (7,9)	15 (20,0)	14 (28,0)	18 (15,9)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0,0)	10 (13,3)	10 (20,0)	10 (8,8)
Erythem an der Injektionsstelle	0 (0,0)	6 (8,0)	6 (12,0)	6 (5,3)
Schmerzen an der Injektionsstelle	0 (0,0)	6 (8,0)	6 (12,0)	6 (5,3)
Schwellung an der Injektionsstelle	0 (0,0)	3 (4,0)	3 (6,0)	3 (2,7)
Ausschlag an der Injektionsstelle	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (0,9)
Beschwerden an der Injektionsstelle	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (0,9)
Fieber	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (0,9)
Injektionsstelle juckend	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (0,9)

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

Ödem an der Injektionsstelle	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (0,9)
Verfärbung an der Injektionsstelle	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (0,9)
Wärme an der Injektionsstelle	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (0,9)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0 (0,0)	3 (4,0)	3 (6,0)	3 (2,7)
Arthralgie	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (0,9)
Muskelspannung	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (0,9)
Myalgie	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (0,9)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (0,9)
Trismus	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (0,9)
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (2,6)	1 (1,3)	1 (2,0)	2 (1,8)
Panzytopenie	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)
Thrombozytopenie	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (0,9)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0,0)	2 (2,7)	2 (4,0)	2 (1,8)
Bauch aufgetrieben	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (0,9)
Glossodynie	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (0,9)
Übelkeit	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (0,9)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems				
Erkrankungen des Nervensystems	1 (2,6)	1 (1,3)	1 (2,0)	2 (1,8)
Kopfschmerz	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)
Parästhesie	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (0,9)
Schwindelgefühl	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)
SOC: Erkrankungen des Immunsystems				
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (0,9)
Serumkrankheit	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (0,9)
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)
Vertigo	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen				
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,9)
Leberverletzung	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,9)

SOC: Untersuchungen				
Untersuchungen	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (0,9)
Leberenzym erhöht	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (0,9)
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Safety Set</i>); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: <i>System Organ Class</i></p> <p>a: Nach Woche 13 wurde für alle Patienten die wöchentliche Dosierung auf eine zweiwöchentliche Dosierung reduziert, es sei denn, der Patient hatte bis zum 27.05.2016 bereits ≥ 5 Monate an Dosierung erhalten.</p> <p>b: In dieser Volanesorsen-Gruppe sind nur diejenigen Patienten dargestellt, die nach Woche 13 auf eine zweiwöchentliche Dosierung umgestellt wurden.</p> <p>c: Auf jeder Ebene (Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte, SOC, <i>Preferred Term</i>) wurden Patienten, die mehr als ein unerwünschtes Ereignis berichteten, nur einmal gezählt.</p>				

Betrachtet man die unerwünschten Ereignisse, die bei $\geq 10\%$ aller Patienten der Volanesorsen-Gruppe auftraten (Tabelle 4-120), gehören die unerwünschten Ereignisse mit den am meisten betroffenen Patienten in beiden Therapiearmen zu den SOC's „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Untersuchungen“ sowie „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“. Ausgeschlossen sind dabei unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle, die als unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse separat diskutiert werden (siehe Seite 302). Dabei ist beispielsweise der *Preferred Term* Abdominalschmerz auch Teil des Krankheitsbildes von FCS. Die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ ist auch die am häufigsten vertretene SOC bei der Betrachtung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (Tabelle 4-121), auch hier ist beispielsweise eine Pankreatitis ein Teil des Krankheitsbildes. Bei den unerwünschten Ereignissen, die zu einem Therapieabbruch führten (Tabelle 4-122), war die am häufigsten vorkommende SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und hier insbesondere unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle (siehe auch Seite 302). Ein ähnliches Bild ergab sich für die Patienten, die nach 13 Wochen auf eine zweiwöchentliche Behandlung mit Volanesorsen umgestellt wurden.

Unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse

Zusätzlich zu den oben aufgeführten unerwünschten Ereignissen wurden folgende, *a priori* definierte unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse dargestellt, die bei einer Behandlung mit subkutan verabreichten ASO wie Volanesorsen bzw. bei dem allgemeinen Krankheitsbild von FCS von Bedeutung sein könnten: unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden, Reduktion der Thrombozytenzahl, lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle, grippeähnliche Reaktionen und Blutungen.

Unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden

Vor der ersten Dosierung hatte ein Patient in der Placebo-Gruppe ein Ereignis einer unabhängig bestätigten akuten Pankreatitis, in der Volanesorsen-Gruppe zeigte zu diesem Zeitpunkt kein Patient ein solches Ereignis. Dagegen hatten drei Patienten in der Placebo-Gruppe insgesamt sieben behandlungsassoziierte Ereignisse unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden, davon traten bei allen drei Patienten fünf dieser Ereignisse während der Behandlungsphase auf, ein Patient hatte zudem zwei Ereignisse nach der Nachbeobachtungsphase (Tabelle 4-123). Im Gegensatz dazu hatte nur ein Patient in der

Volanesorsen-Gruppe ein Ereignis einer behandlungsassoziierten unabhängig bestätigten akuten Pankreatitis, welches auch erst nach Abschluss der Nachbeobachtungsphase auftrat. Darüber hinaus ist festzuhalten, dass kein Volanesorsen-behandelter Patient eine unabhängig bestätigte akute Pankreatitis während der Behandlung hatte. Betrachtet man die Anzahl der Patienten mit einer während der Behandlung aufgetretenen unabhängig bestätigten akuten Pankreatitis, so zeigt sich für das OR ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Volanesorsen ($p = 0,0360$). Besonders zu erwähnen ist, dass Patienten, die nach 13 Wochen auf eine zweiwöchentliche Behandlung umgestellt wurden, keine behandlungsassoziierten unabhängig bestätigten akuten Pankreatitiden aufwiesen.

Tabelle 4-123: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen (COMPASS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden

COMPASS (FAS-Population inklusive FCS-Patienten)			
	Placebo (N = 38)	Volanesorsen (N = 75) ^a	Volanesorsen [W13] (N = 50) ^b
	n (%) [Anzahl Ereignisse]	n (%) [Anzahl Ereignisse]	n (%) [Anzahl Ereignisse]
Patienten mit einer unabhängig bestätigten akuten Pankreatitis vor der ersten Dosierung ^c	1 (2,6) [1]	0 (0) [0]	0 (0) [0]
Patienten mit einer behandlungsassoziierten unabhängig bestätigten akuten Pankreatitis ^d	3 (7,9) [7]	1 (1,3) [1]	0 (0) [0]
Patienten mit einer unabhängig bestätigten akuten Pankreatitis während der Behandlungsphase ^e	3 (7,9) [5]	0 (0,0) [0]	0 (0) [0]
OR [95 % KI], bezogen auf die Anzahl der Patienten ^f p-Wert ^g	NB [1,18; NB] p = 0,0360		
Patienten mit einer unabhängig bestätigten akuten Pankreatitis nach Abschluss der Behandlung ^h	0 (0,0) [0]	0 (0,0) [0]	0 (0) [0]
Patienten mit einer unabhängig bestätigten akuten Pankreatitis nach der Nachbeobachtungsphase ⁱ	1 (2,6) [2]	1 (1,3) [1]	0 (0) [0]
<p>N: Patientenzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Full Analysis Set</i>); %: bezogen auf N; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht bestimmbar</p> <p>a: Nach Woche 13 wurde für alle Patienten die wöchentliche Dosierung auf eine zweiwöchentliche Dosierung reduziert, es sei denn, der Patient hatte bis zum 27.05.2016 bereits ≥ 5 Monate an Dosierung erhalten.</p> <p>b: In dieser Volanesorsen-Gruppe sind nur diejenigen Patienten dargestellt, die nach Woche 13 auf eine zweiwöchentliche Dosierung umgestellt wurden.</p> <p>c: Definiert als jede unabhängig bestätigte akute Pankreatitis vor der ersten Dosierung.</p> <p>d: Definiert als jede unabhängig bestätigte akute Pankreatitis, die am ersten Tag der Dosierung oder später begonnen hat.</p> <p>e: Definiert als jede unabhängig bestätigte akute Pankreatitis während der Behandlungsphase (Tag von der ersten Dosierung bis zur letzten Dosierung + 28 Tage).</p> <p>f: Das OR, das KI und der p-Wert wurden im Studienbericht mittels Exakte Fisher-Test berechnet. Die Darstellung ist derart gewählt, dass der Vorteil für das zu bewertende Arzneimittel Volanesorsen als > 1 berichtet ist.</p> <p>g: p-Wert berechnet mittels Exakte Fisher-Test.</p> <p>h: Definiert als jede unabhängig bestätigte akute Pankreatitis, die zwischen dem Tag der letzten Dosierung + 29 Tage und dem Tag der</p>			

letzten Dosierung + 90 Tage begonnen hat.

i: Definiert als jede unabhängig bestätigte akute Pankreatitis, die nach dem Tag der letzten Dosierung + 90 Tage begonnen hat. (Datenschnitt vom 24.01.2017).

Reduktion der Thrombozytenzahl

Nur ein Patient in der Volanesorsen-Gruppe hatte eine Thrombozytenzahl von $< 50.000/\text{mm}^3$ (\geq Grad 3) und damit ein AESI (Tabelle 4-124).

Als weitere Analyse eines Ereignisses von Interesse wurde im Studienprotokoll das zweimalige Auftreten einer Thrombozytenzahl von $< 140.000/\text{mm}^3$ oder das einmalige Auftreten einer Thrombozytenzahl von $< 100.000/\text{mm}^3$ definiert (Tabelle 4-124). Insgesamt hatten 23 Patienten (30,7 %) der Volanesorsen-Gruppe bzw. vier Patienten (10,5 %) der Placebo-Gruppe ein zweimaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von $< 140.000/\text{mm}^3$ oder ein einmaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von $< 100.000/\text{mm}^3$. Ein ähnliches Bild ergab sich für die Patienten, die nach 13 Wochen auf eine zweiwöchentliche Behandlung mit Volanesorsen umgestellt wurden.

Tabelle 4-124: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen (COMPASS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Thrombozytenzahl während der Studienphase

COMPASS (FAS-Population inklusive FCS-Patienten)				
	Placebo (N = 38)	Volanesorsen (N = 75) ^a	Volanesorsen [W13] (N = 50) ^b	Alle Patienten (N = 113)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Patienten mit einem Basis-Thrombozytenwert von $\geq 140.000/\text{mm}^3$ ^c	38	75	50	113
Zweimaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von $< 140.000/\text{mm}^3$	4 (10,5)	21 (28,0)	15 (30,0)	25 (22,1)
Einmaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von $< 100.000/\text{mm}^3$	1 (2,6)	9 (12,0)	6 (12,0)	10 (8,9)
Zweimaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von $< 140.000/\text{mm}^3$ oder einmaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von $< 100.000/\text{mm}^3$	4 (10,5)	23 (30,7)	16 (32,0)	27 (23,9)
Nadir der Thrombozytenzahl nach der Ausgangslage (<i>baseline</i>)				
$100.000/\text{mm}^3 - < 140.000/\text{mm}^3$	5 (13,2)	21 (28,0)	13 (26,0)	26 (23,0)
$75.000/\text{mm}^3 - < 100.000/\text{mm}^3$	1 (2,6)	6 (8,0)	3 (6,0)	7 (6,2)
$50.000/\text{mm}^3 - < 75.000/\text{mm}^3$	0 (0,0)	2 (2,7)	2 (4,0)	2 (1,8)
$25.000/\text{mm}^3 - < 50.000/\text{mm}^3$	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (0,9)
$0 - < 25.000/\text{mm}^3$	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Safety Set</i>); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf die Patienten mit einem Basis-Thrombozytenwert; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; ARD: Absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall				
a: Nach Woche 13 wurde für alle Patienten die wöchentliche Dosierung auf eine zweiwöchentliche Dosierung reduziert, es sei denn, der				

Patient hatte bis zum 27.05.2016 bereits ≥ 5 Monate an Dosierung erhalten.

b: In dieser Volanesorsen-Gruppe sind nur diejenigen Patienten dargestellt, die nach Woche 13 auf eine zweiwöchentliche Dosierung umgestellt wurden.

Lagen für einen Patienten mehrere Messungen innerhalb eines Tages vor, wurde nur der schlechteste Wert in die Analyse aufgenommen.

c: Der Basiswert wurde definiert als Durchschnitt aller Werte vor der ersten Dosierung.

Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle

Die Mehrzahl der lokalen Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle (Tabelle 4-125) waren leicht, keine wurde als schwer oder schwerwiegend eingestuft. All diese unerwünschten Ereignisse sind abgeklungen mit der Ausnahme von leichten bzw. moderaten Erythema an der Injektionsstelle bei fünf bzw. einem Patienten, einer leichten juckenden Injektionsstelle bei einem Patienten und einer leichten Schwellung an der Injektionsstelle bei einem Patienten. Von den 15 Patienten aus der Volanesorsen-Gruppe, die die Behandlung abgebrochen haben, war dies bei neun Patienten durch unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle begründet (Tabelle 4-122).

Ein ähnliches Bild bei der Betrachtung der lokalen Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle ergab sich für die Patienten, die nach 13 Wochen auf eine zweiwöchentliche Behandlung mit Volanesorsen umgestellt wurden (Tabelle 4-125).

Bei den in dieser Studie eingeschlossenen FCS-Patienten hatten drei von fünf Patienten (60,0 %) in der Volanesorsen-Gruppe lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle.

Tabelle 4-125: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen (COMPASS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle (*Preferred Terms*)

COMPASS (FAS-Population inklusive FCS-Patienten) ^a				
	Placebo (N = 38)	Volanesorsen (N = 75) ^b	Volanesorsen [W13] (N = 50) ^c	Alle Patienten (N = 113)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Patienten mit mindestens einer lokalen Reaktion der Haut an der Injektionsstelle ^{d, e}	2 (5,3)	48 (64,0)	30 (60,0)	50 (44,2)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ^{d, e}				
Erythem an der Injektionsstelle	2 (5,3)	42 (56,0)	24 (48,0)	44 (38,9)
Schwellung an der Injektionsstelle	1 (2,6)	24 (32,0)	14 (28,0)	25 (22,1)
Schmerzen an der Injektionsstelle	0 (0,0)	20 (26,7)	15 (30,0)	20 (17,7)
Injektionsstelle juckend	0 (0,0)	11 (14,7)	6 (12,0)	11 (9,7)
Druckschmerz an der Injektionsstelle	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Prozentualer Anteil der Injektionen, die zu lokalen Reaktion der Haut an der Injektionsstelle führten ^{e, f}				
Durchschnitt (SD)	0,2 (1,0)	23,5 (31,6)	27,0 (35,6)	15,7 (28,0)
Minimum; Maximum	0,0; 4,5	0,0; 100,0	0,0; 100,0	0,0; 100,0

Erythem an der Injektionsstelle:				
Durchschnitt (SD)	0,2 (1,0)	16,3 (26,5)	17,9 (29,6)	10,9 (22,9)
Minimum; Maximum	0,0; 4,5	0,0; 100,0	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Schwellung an der Injektionsstelle:				
Durchschnitt (SD)	0,1 (0,7)	8,5 (21,0)	10,8 (25,2)	5,7 (17,6)
Minimum; Maximum	0,0; 4,5	0,0; 100,0	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Schmerzen an der Injektionsstelle:				
Durchschnitt (SD)	0,0 (0,0)	8,4 (22,2)	11,1 (26,1)	5,6 (18,5)
Minimum; Maximum	0,0; 0,0	0,0; 100,0	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Injektionsstelle juckend:				
Durchschnitt (SD)	0,0 (0,0)	5,4 (19,3)	7,6 (23,4)	3,6 (15,9)
Minimum; Maximum	0,0; 0,0	0,0; 100,0	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Safety Set</i>); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: <i>System Organ Class</i></p> <p>a: Drei von fünf eingeschlossenen FCS-Patienten (60 %) in der Volanesorsen-Gruppe hatten lokale Reaktionen an der Injektionsstelle.</p> <p>b: Nach Woche 13 wurde für alle Patienten die wöchentliche Dosierung auf eine zweiwöchentliche Dosierung reduziert, es sei denn, der Patient hatte bis zum 27.05.2016 bereits ≥ 5 Monate an Dosierung erhalten.</p> <p>c: In dieser Volanesorsen-Gruppe sind nur diejenigen Patienten dargestellt, die nach Woche 13 auf eine zweiwöchentliche Dosierung umgestellt wurden.</p> <p>d: Auf jeder Ebene (Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, <i>Preferred Term</i>) wurden Patienten, die mehr als ein unerwünschtes Ereignis berichteten, nur einmal gezählt.</p> <p>e: Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle sind definiert als Erythem, Schwellung, Pruritus, Schmerz oder Druckschmerz, die am Tag der Injektion auftraten und für mindestens zwei Tage anhielten oder die sich nicht am Tag der Injektion oder am Tag darauf auflösten. Es wurden auch solche Reaktionen eingeschlossen, die am Tag der Injektion auftraten und sich nicht auflösten.</p> <p>f: Der prozentuale Anteil der Injektionen, die zu lokalen Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle führten, wurde für jeden Patienten wie folgt berechnet: $(A/B) \times 100$. Dabei ist A die Zahl der Injektionen, die zu solchen Reaktionen führten, während B die Gesamtzahl der Injektionen ist.</p>				

Betrachtet man unabhängig von der oben aufgezeigten Definition alle unerwünschten Ereignisse an der Injektionsstelle (Tabelle 4-126), so sind die folgenden Ereignisse die drei am häufigsten auftretenden in der Volanesorsen-Gruppe: 61 Patienten (81,3 %) zeigten Erythema, 39 Patienten (52,0 %) Schmerz sowie 36 Patienten (48,0 %) eine Schwellung an der Injektionsstelle. Diese Ereignisse traten im Vergleich dazu bei zwei (5,3 %), zwei (5,3 %) bzw. einem (2,6 %) Patienten der Placebo-Gruppe auf. Lokale Unverträglichkeiten sind übliche Ereignisse bei subkutanen Anwendungen und in Zusammenhang mit ASO. Keines dieser unerwünschten Ereignisse an der Injektionsstelle wurden als schwerwiegend klassifiziert. Von den 15 Patienten aus der Volanesorsen-Gruppe, die die Behandlung abgebrochen haben, war dies bei neun Patienten durch unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle begründet (Tabelle 4-122).

Ein ähnliches Bild bei der Betrachtung aller unerwünschten Ereignisse an der Injektionsstelle ergab sich für die Patienten, die nach 13 Wochen auf eine zweiwöchentliche Behandlung mit Volanesorsen umgestellt wurden (Tabelle 4-126).

Tabelle 4-126: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen (COMPASS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle (*Preferred Terms*)

COMPASS (FAS-Population inklusive FCS-Patienten)				
	Placebo (N = 38)	Volanesorsen (N = 75) ^a	Volanesorsen [W13] (N = 50) ^b	Alle Patienten (N = 113)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort^c				
Erythem an der Injektionsstelle	2 (5,3)	61 (81,3)	38 (76,0)	63 (55,8)
Schmerzen an der Injektionsstelle	2 (5,3)	39 (52,0)	29 (58,0)	41 (36,3)
Schwellung an der Injektionsstelle	1 (2,6)	36 (48,0)	24 (48,0)	37 (32,7)
Injektionsstelle juckend	0 (0,0)	27 (36,0)	17 (34,0)	27 (23,9)
Verfärbung an der Injektionsstelle	0 (0,0)	23 (30,7)	11 (22,0)	23 (20,4)
Verhärtung an der Injektionsstelle	2 (5,3)	18 (24,0)	11 (22,0)	20 (17,7)
Beschwerden an der Injektionsstelle	1 (2,6)	13 (17,3)	11 (22,0)	14 (12,4)
Blauer Fleck an der Injektionsstelle	1 (2,6)	11 (14,7)	10 (20,0)	12 (10,6)
Ausschlag an der Injektionsstelle	0 (0,0)	9 (12,0)	6 (12,0)	9 (8,0)
Reaktion an der Injektionsstelle	0 (0,0)	8 (10,7)	4 (8,0)	8 (7,1)
Wärme an der Injektionsstelle	0 (0,0)	8 (10,7)	6 (12,0)	8 (7,1)
Blutung an der Injektionsstelle	0 (0,0)	7 (9,3)	5 (10,0)	7 (6,2)
Hypästhesie an der Injektionsstelle	0 (0,0)	6 (8,0)	5 (10,0)	6 (5,3)
Injektionsstelle entzündet	1 (2,6)	4 (5,3)	2 (4,0)	5 (4,4)
Injektionsstelle geschwollen	0 (0,0)	3 (4,0)	1 (2,0)	3 (2,7)
Ödem an der Injektionsstelle	0 (0,0)	3 (4,0)	3 (6,0)	3 (2,7)
Trockenheit an der Injektionsstelle	0 (0,0)	2 (2,7)	1 (2,0)	2 (1,8)
Injektionsstelle Hämatom	1 (2,6)	2 (2,7)	2 (4,0)	3 (2,7)
Injektionsstelle taub	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,9)
Kälte an der Injektionsstelle	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (0,9)
Knötchen an der Injektionsstelle	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (0,9)
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Safety Set</i>); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: <i>System Organ Class</i></p> <p>a: Nach Woche 13 wurde für alle Patienten die wöchentliche Dosierung auf eine zweiwöchentliche Dosierung reduziert, es sei denn, der Patient hatte bis zum 27.05.2016 bereits ≥ 5 Monate an Dosierung erhalten.</p> <p>b: In dieser Volanesorsen-Gruppe sind nur diejenigen Patienten dargestellt, die nach Woche 13 auf eine zweiwöchentliche Dosierung umgestellt wurden.</p> <p>c: Auf Ebene der <i>Preferred Terms</i> wurden Patienten, die mehr als ein unerwünschtes Ereignis berichteten, nur einmal gezählt.</p>				

Grippeähnliche Reaktionen

Grippeähnliche Reaktionen wie Fieber, Schüttelfrost oder Muskelschmerzen sind oft beobachtete Nebenwirkungen nach einer systemischen Verabreichung von Phosphorothioat-Oligonukleotiden wie Volanesorsen. Dennoch wurden solche Reaktionen nur nach 0,2 % aller Injektionen mit Volanesorsen verzeichnet (Tabelle 4-127). Insgesamt hatten zwei Patienten (2,7 %) in der Volanesorsen-Gruppe eine grippeähnliche Reaktion. Beide Fälle waren von leichter Ausprägung. Es wurden keinerlei Maßnahmen in Hinblick auf die Studienmedikation getroffen und alle Ereignisse sind abgeklungen. Ein ähnliches Bild ergab sich für die Patienten, die nach 13 Wochen auf eine zweiwöchentliche Behandlung mit Volanesorsen umgestellt wurden.

Keiner der in der Studie COMPASS eingeschlossenen FCS-Patienten hatte eine grippeähnliche Reaktion.

Tabelle 4-127: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen (COMPASS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Grippeähnliche Reaktionen

COMPASS (FAS-Population inklusive FCS-Patienten) ^a				
	Placebo (N = 38)	Volanesorsen (N = 75) ^b	Volanesorsen [W13] (N = 50) ^c	Alle Patienten (N = 113)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Patienten mit einer grippeähnlichen Reaktion ^{d, e}	0 (0,0)	2 (2,7)	1 (2,0)	2 (1,8)
<i>Preferred Terms</i> ^{d, e}				
Grippeähnliche Erkrankung	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (0,9)
Wärmegefühl, Fieber oder erhöhte Körpertemperatur	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,9)
Wärmegefühl	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,9)
Fieber	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,9)
Körpertemperatur erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mindestens zwei Ereignisse der <i>Preferred Terms</i> Arthralgie, Schüttelfrost oder Myalgie	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,9)
Arthralgie	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,9)
Schüttelfrost	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Myalgie	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,9)
Prozentualer Anteil der Injektionen, die zu grippeähnlichen Reaktionen führten ^{e, f}				
Durchschnitt (SD)	0,0 (0,0)	0,2 (1,1)	0,1 (0,7)	0,1 (0,9)
Minimum; Maximum	0,0; 0,0	0,0; 8,0	0,0; 5,0	0,0; 8,0
N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Safety Set</i>); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N				
a: Keiner der eingeschlossenen FCS-Patienten hatte eine grippeähnliche Reaktion.				
b: Nach Woche 13 wurde für alle Patienten die wöchentliche Dosierung auf eine zweiwöchentliche Dosierung reduziert, es sei denn, der				

Patient hatte bis zum 27.05.2016 bereits ≥ 5 Monate an Dosierung erhalten.

c: In dieser Volanesorsen-Gruppe sind nur diejenigen Patienten dargestellt, die nach Woche 13 auf eine zweiwöchentliche Dosierung umgestellt wurden.

d: Auf jeder Ebene (Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, *Preferred Term*) wurden Patienten, die mehr als ein unerwünschtes Ereignis berichteten, nur einmal gezählt.

e: Grippeähnliche Reaktionen wurden definiert als (a) grippeähnliche Erkrankungen oder (b) Wärmegefühl, Fieber oder Körpertemperatur erhöht mit mindestens zwei weiteren unerwünschten Ereignissen (Arthralgie, Schüttelfrost oder Myalgie), jeweils am Tag der Injektion oder am darauffolgenden Tag beginnend.

f: Der prozentuale Anteil der Injektionen, die zu grippeähnlichen Reaktionen führten, wurde für jeden Patienten wie folgt berechnet: $(A/B) \times 100$. Dabei ist A die Zahl der Injektionen, die zu grippeähnlichen Reaktionen am Tag der Injektion oder am darauffolgenden Tag führten, während B die Gesamtzahl der Injektionen ist.

Blutungen

Es wurden insgesamt 70 unerwünschte Ereignisse für Blutungen bei 21 Patienten (28,0 %) der Volanesorsen-Gruppe sowie sieben unerwünschte Ereignisse für Blutungen bei sechs Patienten (15,8 %) der Placebo-Gruppe verzeichnet (Tabelle 4-128). Von diesen insgesamt 77 Ereignissen wurden insgesamt 53 Ereignisse für die Injektionsstelle berichtet, was mit dem bekannten Effekt von ASO auf den Tenasekomplex zusammenhängen könnte.

Es wurden keine schwerwiegenden oder schweren Blutungen beobachtet. Alle unerwünschten Ereignisse, die im Zusammenhang mit Blutungen verzeichnet wurden, waren von leichter Ausprägung mit Ausnahme von als moderat klassifizierten infizierten Hämatomen (ein Patient der Placebo-Gruppe), Blutungen an der Injektionsstelle (ein Patient der Volanesorsen-Gruppe) und Hämaturien (ein Patient der Volanesorsen-Gruppe). Davon wurde nur die Blutung an der Injektionsstelle als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend eingeordnet, alle Ereignisse lösten sich auf.

Ein ähnliches Bild ergab sich für die Patienten, die nach 13 Wochen auf eine zweiwöchentliche Behandlung mit Volanesorsen umgestellt wurden.

Tabelle 4-128: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen (COMPASS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Blutungen

COMPASS (FAS-Population inklusive FCS-Patienten)				
	Placebo (N = 38)	Volanesorsen (N = 75) ^a	Volanesorsen [W13] (N = 50) ^b	Alle Patienten (N = 113)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Patienten mit einer Blutung ^c	6 (15,8)	21 (28,0)	15 (30,0)	27 (23,9)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (5,3)	16 (21,3)	13 (26,0)	18 (15,9)
Blauer Fleck an der Injektionsstelle	1 (2,6)	11 (14,7)	10 (20,0)	12 (10,6)
Blutung an der Injektionsstelle	0 (0,0)	7 (9,3)	5 (10,0)	7 (6,2)
Injektionsstelle Hämatom	1 (2,6)	2 (2,7)	2 (4,0)	3 (2,7)

SOC: Untersuchungen				
Untersuchungen	0 (0,0)	4 (5,3)	4 (8,0)	4 (3,5)
Blutungszeit verlängert	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (0,9)
Hämoglobin erniedrigt	0 (0,0)	2 (2,7)	2 (4,0)	2 (1,8)
Okkultes Blut positiv	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (0,9)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (2,6)	3 (4,0)	1 (2,0)	4 (3,5)
Kontusion	1 (2,6)	3 (4,0)	1 (2,0)	4 (3,5)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0 (0,0)	3 (4,0)	2 (4,0)	3 (2,7)
Ekchymose	0 (0,0)	2 (2,7)	1 (2,0)	2 (1,8)
Petechien	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (0,9)
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0,0)	2 (2,7)	1 (2,0)	2 (1,8)
Hämaturie	0 (0,0)	2 (2,7)	1 (2,0)	2 (1,8)
SOC: Gefäßerkrankungen				
Gefäßerkrankungen	1 (2,6)	2 (2,7)	2 (4,0)	3 (2,7)
Blutung	0 (0,0)	2 (2,7)	2 (4,0)	2 (1,8)
Hämatom	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)
SOC: Augenerkrankungen				
Augenerkrankungen	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (0,9)
Augenblutung	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (0,9)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,9)
Epistaxis	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,9)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)
Blutstuhl	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)
Infiziertes Hämatom	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)
N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Safety Set</i>); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N				
a: Nach Woche 13 wurde für alle Patienten die wöchentliche Dosierung auf eine zweiwöchentliche Dosierung reduziert, es sei denn, der				

Patient hatte bis zum 27.05.2016 bereits ≥ 5 Monate an Dosierung erhalten.

b: In dieser Volanesorsen-Gruppe sind nur diejenigen Patienten dargestellt, die nach Woche 13 auf eine zweiwöchentliche Dosierung umgestellt wurden.

c: Blutungen wurden definiert auf Basis der *Standardised Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Queries (SMQ) "Haemorrhages"*, MedDRA 19.1. Auf jeder Ebene (Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, SOC, *Preferred Term*) wurden Patienten, die mehr als ein unerwünschtes Ereignis berichteten, nur einmal gezählt.

Eine weitergehende Analyse dieser Ereignisse unter Ausschluss von abnormen Laborparametern weist zudem darauf hin, dass es keinen Zusammenhang zwischen dem Risiko einer Blutung und der Thrombozytenzahl gibt. Genauer gesagt wurden insgesamt 68 Ereignisse untersucht. Dabei hatten 17 von 20 Patienten (85,0 %) insgesamt 40 von 68 Ereignisse (58,8 %) bei einem gleichzeitig normalen Thrombozytenwert von $\geq 140.000/\text{mm}^3$. Weitere 27 Ereignisse traten bei Patienten mit einem Thrombozytenwert von $\geq 50.000/\text{mm}^3$ auf. Das Risiko einer solchen Blutung war für Patienten in beiden Behandlungsarmen erhöht bei einer gleichzeitigen Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmern oder Antikoagulans (ungefähr 1,5-fach erhöht für Patienten in der Placebo-Gruppe und ungefähr 2,2-fach erhöht für Patienten der Volanesorsen-Gruppe).

Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie COMPASS

Insgesamt ist Volanesorsen ein sicheres Arzneimittel nicht nur für FCS-Patienten, sondern auch für Patienten mit einer Hypertriglyzeridämie. Die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse waren lokale Reaktionen an der Injektionsstelle von überwiegend leichter Ausprägung. Von den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wurde nur ein Ereignis einer Serumkrankheit, welches zum Abbruch der Studienmedikation führte, als mit der Studienmedikation zusammenhängend beschrieben. Es gab insgesamt 15 Patienten in der Volanesorsen-Gruppe, bei denen unerwünschte Ereignisse zum Therapieabbruch führten, in der Placebo-Gruppe waren dies drei Patienten. Die meisten Therapieabbrüche standen dabei mit der lokalen Toleranz der Studienmedikation in Zusammenhang. Bei der Gruppe der FCS-Patienten kam es hingegen zu keinem Therapieabbruch. Bei der Betrachtung der Thrombozytenzahl ist festzuhalten, dass kein Ereignis einer reduzierten Thrombozytenzahl als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eingestuft wurde. Insgesamt drei kardiologische schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden als schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) eingeordnet, alle betroffenen Patienten hatten jedoch eine bereits bestehende kardiovaskuläre Vorbelastung, und alle als MACE charakterisierte Ereignisse wurden darüber hinaus als nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet. Es wurden zudem keine Todesfälle berichtet.

Ergebnisse der Studie APPROACH OLE

Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch oder Tod führten

In den nachfolgenden Tabellen wird eine Übersicht über die in der Studie APPROACH OLE aufgetretenen unerwünschten Ereignisse, schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse sowie die unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch oder Tod führten, gegeben (Tabelle 4-129). Es folgt außerdem eine Darstellung auf Ebene der *System Organ Class (SOC)* bzw.

Preferred Terms für die unerwünschten Ereignisse (Tabelle 4-130), die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (Tabelle 4-131) sowie für die unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (Tabelle 4-132).

Tabelle 4-129: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen (APPROACH OLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Übersicht

APPROACH OLE (Datenschnitt 06.01.2017)				
	Behandlungsnaiv (N = 18) n (%)	CS6-Volanesorsen (N = 11) n (%)	Gesamt (N = 29) n (%)	
Unerwünschte Ereignisse				
	15 (83,3)	10 (90,9)	25 (86,2)	
Unerwünschte Ereignisse, die potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung stehen				
	15 (83,3)	4 (36,4)	19 (65,5)	
Schwere unerwünschte Ereignisse				
	3 (16,7)	1 (9,1)	4 (13,8)	
Schwere unerwünschte Ereignisse, die potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung stehen				
	3 (16,7)	1 (9,1)	4 (13,8)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten				
	1 (5,6)	1 (9,1)	2 (6,9)	
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten und potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung stehen				
	1 (5,6)	1 (9,1)	2 (6,9)	
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten				
	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
N: Patientenzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Safety Set</i>); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N				
Unter den behandlungsnaiven Patienten waren 17 Placebo-behandelte Patienten aus der Indexstudie APPROACH und ein Placebo-behandelter Patient aus der Indexstudie COMPASS. Weitere elf Patienten waren mit Volanesorsen vorbehandelt und stammten ausschließlich aus der Indexstudie APPROACH.				
APPROACH OLE (Datenschnitt 20.06.2018)				
	Behandlungsnaiv (N = 51) n (%)	CS6-Volanesorsen (N = 14) n (%)	CS16-Volanesorsen (N = 3) n (%)	Gesamt (N = 68) n (%)
Unerwünschte Ereignisse				
	51 (100,0)	14 (100,0)	3 (100,0)	68 (100,0)
Unerwünschte Ereignisse, die potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung stehen				
	48 (94,1)	12 (85,7)	2 (66,7)	62 (91,2)

Schwere unerwünschte Ereignisse				
	12 (23,5)	3 (21,4)	3 (100,0)	18 (26,5)
Schwere unerwünschte Ereignisse, die potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung stehen				
	8 (15,7)	2 (14,3)	1 (33,3)	11 (16,2)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
	10 (19,6)	2 (14,3)	1 (33,3)	13 (19,1)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung stehen				
	3 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (4,4)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten				
	12 (23,5)	5 (35,7)	0 (0,0)	17 (25,0)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten und potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung stehen				
	11 (21,6)	5 (35,7)	0 (0,0)	16 (23,5)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten				
	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Safety Set</i>); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N</p> <p>Unter den behandlungsnaiven Patienten waren 19 neu in die Studie APPROACH OLE aufgenommene Patienten sowie 30 Placebo-behandelte Patienten aus der Indexstudie APPROACH (CS6) und zwei Placebo-behandelte Patienten aus den Indexstudie COMPASS (CS16). Weitere 17 Patienten waren mit Volanesorsen vorbehandelt, davon stammten 14 Patienten aus der Indexstudie APPROACH und drei Patienten aus der Indexstudie COMPASS.</p>				

Alle Patienten hatten bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 20.06.2018 ein unerwünschtes Ereignis (Tabelle 4-129). Dabei waren die meisten unerwünschten Ereignisse leicht oder moderat. Insgesamt 13 Patienten (19,1 %) hatten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis in der Studie APPROACH OLE, wobei dieses allerdings nur bei drei Patienten aus der behandlungsnaiven Gruppe potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung steht. Ein Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse wurde bei insgesamt 17 Patienten (25,0 %) verzeichnet, bis auf einen Patienten bestand dabei ein Zusammenhang mit der Studienmedikation (siehe Tabelle 4-132). Es traten bis zum Datenschnitt vom 20.06.2018 keine Todesfälle in der Studie APPROACH OLE oder dem weiteren Studienprogramm bis zum heutigen Zeitpunkt mit Volanesorsen auf.

Nachfolgend wird für die unerwünschten Ereignisse (Tabelle 4-130), die schweren unerwünschten Ereignisse (Tabelle 4-131) sowie für die unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (Tabelle 4-132) die Anzahl der Patienten auf Ebene der *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* dargestellt.

Tabelle 4-130: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen (APPROACH OLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse (*Preferred Terms*), die bei > 10 % der Patienten auftraten (ausgeschlossen sind unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle, siehe Tabelle 4-135)

APPROACH OLE (Datenschnitt 06.01.2017)				
	Behandlungsnaiv (N = 18) n (%) ^a	CS6- Volanesorsen (N = 11) n (%) ^a		Gesamt (N = 29) n (%) ^a
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Nasopharyngitis	4 (22,2)	1 (9,1)		5 (17,2)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Übelkeit	2 (11,1)	2 (18,2)		4 (13,8)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems				
Kopfschmerz	2 (11,1)	1 (9,1)		3 (10,3)
Schwindelgefühl	2 (11,1)	1 (9,1)		3 (10,3)
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Safety Set</i>); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: <i>System Organ Class</i></p> <p>Unter den behandlungsnaiven Patienten waren 17 Placebo-behandelte Patienten aus der Indexstudie APPROACH und ein Placebo-behandelter Patient aus der Indexstudie COMPASS. Weitere elf Patienten waren mit Volanesorsen vorbehandelt und stammten ausschließlich aus der Indexstudie APPROACH.</p> <p>a: Patienten mit mehr als einem unerwünschten Ereignis wurden nur einmal auf Ebene der <i>Preferred Terms</i> gezählt.</p>				
APPROACH OLE (Datenschnitt 20.06.2018)				
	Behandlungsnaiv (N = 51) n (%) ^a	CS6- Volanesorsen (N = 14) n (%) ^a	CS16- Volanesorsen (N = 3) n (%) ^a	Gesamt (N = 68) n (%) ^a
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Fieber	9 (17,6)	2 (14,3)	0 (0,0)	11 (16,2)
Ermüdung	5 (9,8)	3 (21,4)	0 (0,0)	8 (11,8)
Asthenie	3 (5,9)	2 (14,3)	2 (66,7)	7 (10,3)
Schüttelfrost	4 (7,8)	3 (21,4)	0 (0,0)	7 (10,3)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Nasopharyngitis	20 (39,2)	4 (28,6)	0 (0,0)	24 (35,3)
Grippe	6 (11,8)	5 (35,7)	0 (0,0)	11 (16,2)
Harnwegsinfektion	5 (9,8)	3 (21,4)	0 (0,0)	8 (11,8)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Abdominalschmerz	11 (21,6)	4 (28,6)	2 (66,7)	17 (25,0)
Übelkeit	11 (21,6)	4 (28,6)	1 (33,3)	16 (23,5)
Diarrhoe	6 (11,8)	2 (14,3)	1 (33,3)	9 (13,2)
Erbrechen	6 (11,8)	2 (14,3)	0 (0,0)	8 (11,8)

SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				
Arthralgie	10 (19,6)	2 (14,3)	0 (0,0)	12 (17,6)
Schmerz in einer Extremität	6 (11,8)	3 (21,4)	0 (0,0)	9 (13,2)
Myalgie	5 (9,8)	3 (21,4)	0 (0,0)	8 (11,8)
Rückenschmerzen	5 (9,8)	2 (14,3)	0 (0,0)	7 (10,3)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems				
Kopfschmerz	7 (13,7)	4 (28,6)	0 (0,0)	11 (16,2)
Schwindelgefühl	5 (9,8)	2 (14,3)	0 (0,0)	7 (10,3)
SOC: Untersuchungen				
Thrombozytenzahl vermindert	12 (23,5)	2 (14,3)	0 (0,0)	14 (20,6)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Husten	9 (17,6)	3 (21,4)	0 (0,0)	12 (17,6)
Schmerzen im Oropharynx	6 (11,8)	2 (14,3)	0 (0,0)	8 (11,8)
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Thrombozytopenie	7 (13,7)	1 (7,1)	0 (0,0)	8 (11,8)
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Safety Set</i>); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: <i>System Organ Class</i></p> <p>Unter den behandlungsnaiven Patienten waren 19 neu in die Studie APPROACH OLE aufgenommene Patienten sowie 30 Placebo-behandelte Patienten aus der Indexstudie APPROACH (CS6) und zwei Placebo-behandelte Patienten aus den Indexstudie COMPASS (CS16). Weitere 17 Patienten waren mit Volanesorsen vorbehandelt, davon stammten 14 Patienten aus der Indexstudie APPROACH und drei Patienten aus der Indexstudie COMPASS.</p> <p>a: Patienten mit mehr als einem unerwünschten Ereignis wurden nur einmal auf Ebene der <i>Preferred Terms</i> gezählt.</p>				

Tabelle 4-131: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen (APPROACH OLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und *Preferred Terms*)

APPROACH OLE (Datenschnitt 20.06.2018)				
	Behandlungsnaiv (N = 51) n (%) ^a	CS6- Volanesorsen (N = 14) n (%) ^a	CS16- Volanesorsen (N = 3) n (%) ^a	Gesamt (N = 68) n (%) ^a
Patienten mit einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis	10 (19,6)	2 (14,3)	1 (33,3)	13 (19,1)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
SOC-Ebene	3 (5,9)	0 (0,0)	1 (33,3)	4 (5,9)
Pankreatitis akut	2 (3,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,9)
Pankreatitis	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
Pankreatitis chronisch	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	1 (1,5)

SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				
SOC-Ebene	3 (5,9)	1 (7,1)	0 (0,0)	4 (5,9)
Arthritis	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
Bandscheibenprotrusion	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
Myalgie	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	1 (1,5)
Sehnenverkalkung	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
SOC-Ebene	2 (3,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,9)
Thrombozytopenie	2 (3,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,9)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
SOC-Ebene	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
Grippeähnliche Erkrankung	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
SOC-Ebene	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
Divertikulitis	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
Harnwegsinfektion	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
SOC-Ebene	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	1 (1,5)
Fraktur des Schlüsselbeins	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	1 (1,5)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
SOC-Ebene	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
Diabetes mellitus ungenügend eingestellt	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
SOC-Ebene	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	1 (1,5)
Fokal segmentale Glomerulosklerose	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	1 (1,5)
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
SOC-Ebene	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
Endometriose	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Safety Set</i>); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: <i>System Organ Class</i></p> <p>Unter den behandlungsnaiven Patienten waren 19 neu in die Studie APPROACH OLE aufgenommene Patienten sowie 30 Placebo-behandelte Patienten aus der Indexstudie APPROACH (CS6) und zwei Placebo-behandelte Patienten aus den Indexstudie COMPASS (CS16). Weitere 17 Patienten waren mit Volanesorsen vorbehandelt, davon stammten 14 Patienten aus der Indexstudie APPROACH und drei Patienten aus der Indexstudie COMPASS.</p> <p>a: Patienten mit mehr als einem unerwünschten Ereignis wurden nur einmal auf Ebene der <i>Preferred Terms</i> gezählt.</p>				

Tabelle 4-132: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen (APPROACH OLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (SOC und *Preferred Terms*)

APPROACH OLE (Datenschnitt 06.01.2017)			
	Behandlungsnaiv (N = 18) n (%) ^a	CS6- Volanesorsen (N = 11) n (%) ^a	Gesamt (N = 29) n (%) ^a
Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte	1 (5,6) ^b	1 (9,1)	2 (6,9)
SOC: Augenerkrankungen			
Augenerkrankungen	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (3,4)
Sehen verschwommen	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (3,4)
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (3,4)
Thrombozytopenie	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (3,4)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (3,4)
Abdominalschmerz	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (3,4)
Diarrhoe	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erbrechen	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (3,4)
Übelkeit	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (3,4)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems			
Erkrankungen des Nervensystems	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (3,4)
Kopfschmerz	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (3,4)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (3,4)
Kontusion	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (3,4)
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Safety Set</i>); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: <i>System Organ Class</i></p> <p>Unter den behandlungsnaiven Patienten waren 17 Placebo-behandelte Patienten aus der Indexstudie APPROACH und ein Placebo-behandelter Patient aus der Indexstudie COMPASS. Weitere elf Patienten waren mit Volanesorsen vorbehandelt und stammten ausschließlich aus der Indexstudie APPROACH.</p> <p>a: Auf jeder Ebene (Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte, SOC, <i>Preferred Term</i>) wurden Patienten, die mehr als ein unerwünschtes Ereignis berichteten, nur einmal gezählt.</p> <p>b: Ein weiterer Patient aus der behandlungsnaiven Gruppe hat die Studienmedikation aufgrund des Stoppkriteriums für eine geringe Thrombozytenzahl beendet. Zudem hat nach dem Datenschnitt ein zusätzlicher Patient nach einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis einer Thrombozytopenie das Stoppkriteriums für eine geringe Thrombozytenzahl erfüllt.</p>			

APPROACH OLE (Datenschnitt 20.06.2018)				
	Behandlungsnaiv (N = 51) n (%) ^a	CS6- Volanesorsen (N = 14) n (%) ^a	CS16- Volanesorsen (N = 3) n (%) ^a	Gesamt (N = 68) n (%) ^a
Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte	12 (23,5)	5 (35,7)	0 (0,0)	17 (25,0)
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
SOC-Ebene	6 (11,8)	2 (14,3)	0 (0,0)	8 (11,8)
Thrombozytopenie	6 (11,8)	2 (14,3)	0 (0,0)	8 (11,8)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				
SOC-Ebene	3 (5,9)	2 (14,3)	0 (0,0)	5 (7,4)
Myalgie	1 (2,0)	2 (14,3)	0 (0,0)	3 (4,4)
Arthralgie	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
Arthritis	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
Nackenschmerzen	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
Kieferschmerzen	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
SOC-Ebene	2 (3,9)	2 (14,3)	0 (0,0)	4 (5,9)
Schüttelfrost	1 (2,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	2 (2,9)
Ermüdung	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	1 (1,5)
Ausschlag an der Injektionsstelle	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems				
SOC-Ebene	2 (3,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,9)
Kopfschmerz	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
Mononeuropathie multiplex	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
SOC: Augenerkrankungen				
SOC-Ebene	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
Sehen verschwommen	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
SOC-Ebene	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
Abdominal-schmerz	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
Diarrhoe	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
Übelkeit	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
Erbrechen	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)

SOC: Erkrankungen des Immunsystems				
SOC-Ebene	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
Serumkrankheit-ähnliche Reaktion	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
SOC-Ebene	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
Kontusion	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
SOC: Untersuchungen				
SOC-Ebene	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
Thrombozytenzahl vermindert	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
SOC-Ebene	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	1 (1,5)
Proteinurie	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	1 (1,5)
SOC: Gefäßerkrankungen				
SOC-Ebene	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
Vaskulitis	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Safety Set</i>); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: <i>System Organ Class</i></p> <p>Unter den behandlungsnaiven Patienten waren 19 neu in die Studie APPROACH OLE aufgenommene Patienten sowie 30 Placebo-behandelte Patienten aus der Indexstudie APPROACH (CS6) und zwei Placebo-behandelte Patienten aus den Indexstudie COMPASS (CS16). Weitere 17 Patienten waren mit Volanesorsen vorbehandelt, davon stammten 14 Patienten aus der Indexstudie APPROACH und drei Patienten aus der Indexstudie COMPASS.</p> <p>a: Auf jeder Ebene (Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte, SOC, <i>Preferred Term</i>) wurden Patienten, die mehr als ein unerwünschtes Ereignis berichteten, nur einmal gezählt.</p>				

Unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse

Zusätzlich zu den oben aufgeführten unerwünschten Ereignissen wurden folgende, *a priori* definierte unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse dargestellt, die bei einer Behandlung mit subkutan verabreichten ASO wie Volanesorsen bzw. bei dem allgemeinen Krankheitsbild von FCS von Bedeutung sein könnten: Reduktion der Thrombozytenzahl, lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle, grippeähnliche Reaktionen und Blutungen.

Reduktion der Thrombozytenzahl

Nur drei Patienten in der behandlungsnaiven Gruppe hatte eine bestätigte Thrombozytenzahl von $< 50.000/\text{mm}^3$ und damit ein AESI (Tabelle 4-133).

Als weitere Analyse eines Ereignisses von Interesse wurde im Studienprotokoll das zweimalige Auftreten einer Thrombozytenzahl von $< 140.000/\text{mm}^3$ oder das einmalige Auftreten einer Thrombozytenzahl von $< 100.000/\text{mm}^3$ definiert (Tabelle 4-133). Bezogen auf Patienten mit einem Basiswert von $\geq 140.000/\text{mm}^3$ hatten insgesamt 51 Patienten (77,3 %) ein zweimaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von $< 140.000/\text{mm}^3$ oder ein einmaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von $< 100.000/\text{mm}^3$.

Tabelle 4-133: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen (APPROACH OLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Thrombozytenzahl während der Studienphase

APPROACH OLE (Datenschnitt 06.01.2017)				
	Behandlungsnaiv (N = 18) n (%)	CS6- Volanesorsen (N = 11) n (%)	Gesamt (N = 29) n (%)	
Patienten mit einem Basis-Thrombozytenwert von $\geq 140.000/\text{mm}^3$ ^a	18	11	29	
Zweimaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von $< 140.000/\text{mm}^3$	10 (55,6)	10 (90,9)	20 (69,0)	
Einmaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von $< 100.000/\text{mm}^3$	6 (33,3)	5 (45,5)	11 (37,9)	
Zweimaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von $< 140.000/\text{mm}^3$ oder einmaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von $< 100.000/\text{mm}^3$	10 (55,6)	10 (90,9)	20 (69,0)	
Bestätigter Nadir der Thrombozytenzahl nach der Ausgangslage (<i>baseline</i>) ^b				
Patienten mit einem nicht-fehlenden Basiswert	18	11	29	
100.000/ mm^3 – $< 140.000/\text{mm}^3$	5 (27,8)	6 (54,5)	11 (37,9)	
75.000/ mm^3 – $< 100.000/\text{mm}^3$	4 (22,2)	4 (36,4)	8 (27,6)	
50.000/ mm^3 – $< 75.000/\text{mm}^3$	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
25.000/ mm^3 – $< 50.000/\text{mm}^3$	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (3,4)	
0 – $< 25.000/\text{mm}^3$	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Safety Set</i>); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf die Patienten mit einem Basis-Thrombozytenwert</p> <p>Unter den behandlungsnaiven Patienten waren 17 Placebo-behandelte Patienten aus der Indexstudie APPROACH und ein Placebo-behandelter Patient aus der Indexstudie COMPASS. Weitere elf Patienten waren mit Volanesorsen vorbehandelt und stammten ausschließlich aus der Indexstudie APPROACH.</p> <p>Lagen für einen Patienten mehrere Messungen innerhalb eines Tages vor, wurde nur der schlechteste Wert in die Analyse aufgenommen.</p> <p>a: Der Basiswert wurde definiert als Durchschnitt aller Werte vor der ersten Dosierung.</p> <p>b: Ein bestätigter Wert basierte auf einem innerhalb von sieben Tagen nachfolgenden Laborwert. War dieser in derselben oder einer schlechteren Kategorie, wurde der initial gemessene Wert als bestätigt eingeordnet. War der Wert jedoch in einer besseren Kategorie als der initial gemessene Wert, wurde der initiale Wert als bestätigt angesehen und in die Kategorie dieses nachfolgend gemessenen Wertes eingeordnet. Gab es keine wiederholte Messung innerhalb von sieben Tagen, wurde der initiale Wert als bestätigt angesehen.</p>				
APPROACH OLE (Datenschnitt 20.06.2018)				
	Behandlungsnaiv (N = 51) n (%)	CS6- Volanesorsen (N = 14) n (%)	CS16- Volanesorsen (N = 3) n (%)	Gesamt (N = 68) n (%)
Patienten mit einem Basis-Thrombozytenwert von $\geq 140.000/\text{mm}^3$ ^a	50	13	3	66

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

Zweimaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von < 140.000/mm ³	36 (72,0)	12 (92,3)	3 (100,0)	51 (77,3)
Einmaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von < 100.000/mm ³	27 (54,0)	8 (61,5)	2 (66,7)	37 (56,1)
Zweimaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von < 140.000/mm ³ oder einmaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von < 100.000/mm ³	36 (72,0)	12 (92,3)	3 (100,0)	51 (77,3)
Bestätigter Nadir der Thrombozytenzahl nach der Ausgangslage (<i>baseline</i>)^b				
Patienten mit einem nicht-fehlenden Basiswert	51	13	3	67
100.000/mm ³ – < 140.000/mm ³	12 (23,5)	4 (30,8)	1 (33,3)	17 (25,4)
75.000/mm ³ – < 100.000/mm ³	20 (39,2)	6 (46,2)	0 (0,0)	26 (38,8)
50.000/mm ³ – < 75.000/mm ³	2 (3,9)	2 (15,4)	1 (33,3)	5 (7,5)
25.000/mm ³ – < 50.000/mm ³	3 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (4,5)
0 – < 25.000/mm ³	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Safety Set</i>); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf die Patienten mit einem Basis-Thrombozytenwert</p> <p>Unter den behandlungsnaiven Patienten waren 19 neu in die Studie APPROACH OLE aufgenommene Patienten sowie 30 Placebo-behandelte Patienten aus der Indexstudie APPROACH (CS6) und zwei Placebo-behandelte Patienten aus den Indexstudie COMPASS (CS16). Weitere 17 Patienten waren mit Volanesorsen vorbehandelt, davon stammten 14 Patienten aus der Indexstudie APPROACH und drei Patienten aus der Indexstudie COMPASS.</p> <p>Lagen für einen Patienten mehrere Messungen innerhalb eines Tages vor, wurde nur der schlechteste Wert in die Analyse aufgenommen.</p> <p>a: Der Basiswert wurde definiert als Durchschnitt aller Werte vor der ersten Dosierung.</p> <p>b: Ein bestätigter Wert basierte auf einem innerhalb von sieben Tagen nachfolgenden Laborwert. War dieser in derselben oder einer schlechteren Kategorie, wurde der initial gemessene Wert als bestätigt eingeordnet. War der Wert jedoch in einer besseren Kategorie als der initial gemessene Wert, wurde der initiale Wert als bestätigt angesehen und in die Kategorie dieses nachfolgend gemessenen Wertes eingeordnet. Gab es keine wiederholte Messung innerhalb von sieben Tagen, wurde der initiale Wert als bestätigt angesehen.</p>				

Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle

Die Mehrzahl der lokalen Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle (Tabelle 4-134) waren leicht, keines dieser Ereignisse war schwerwiegend (Tabelle 4-131).

Tabelle 4-134: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen (APPROACH OLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle (*Preferred Terms*)

APPROACH OLE (Datenschnitt 06.01.2017)			
	Behandlungsnaiv (N = 18)	CS6- Volanesorsen (N = 11)	Gesamt (N = 29)
	n (%)	n (%)	n (%)
Patienten mit mindestens einer lokalen Reaktion der Haut an der Injektionsstelle ^{a, b}	12 (66,7)	2 (18,2)	14 (48,3)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ^a			
Erythem an der Injektionsstelle	10 (55,6)	1 (9,1)	11 (37,9)
Schwellung an der Injektionsstelle	4 (22,2)	2 (18,2)	6 (20,7)
Schmerzen an der Injektionsstelle	5 (27,8)	0 (0,0)	5 (17,2)
Injektionsstelle juckend	2 (11,1)	0 (0,0)	2 (6,9)
Druckschmerz an der Injektionsstelle	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Prozentualer Anteil der Injektionen, die zu lokalen Reaktion der Haut an der Injektionsstelle führten ^{b, c}			
Durchschnitt (SD)	13,3 (16,8)	13,6 (32,3)	13,3 (23,3)
Minimum; Maximum	0,0; 66,7	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Erythem an der Injektionsstelle:			
Durchschnitt (SD)	11,0 (17,0)	3,6 (12,1)	8,2 (15,5)
Minimum; Maximum	0,0; 66,7	0,0; 40,0	0,0; 66,7
Schwellung an der Injektionsstelle:			
Durchschnitt (SD)	3,3 (8,0)	10,0 (30,0)	5,8 (19,3)
Minimum; Maximum	0,0; 27,3	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Schmerzen an der Injektionsstelle:			
Durchschnitt (SD)	3,6 (7,0)	0,0 (0,0)	2,3 (5,7)
Minimum; Maximum	0,0; 25,0	0,0; 0,0	0,0; 25,0
Injektionsstelle juckend:			
Durchschnitt (SD)	0,6 (1,8)	0,0 (0,0)	0,3 (1,4)
Minimum; Maximum	0,0; 7,1	0,0; 0,0	0,0; 7,1
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Safety Set</i>); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: <i>System Organ Class</i></p> <p>Unter den behandlungsnaiven Patienten waren 17 Placebo-behandelte Patienten aus der Indexstudie APPROACH und ein Placebo-behandelter Patient aus der Indexstudie COMPASS. Weitere elf Patienten waren mit Volanesorsen vorbehandelt und stammten ausschließlich aus der Indexstudie APPROACH.</p> <p>a: Auf jeder Ebene (Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, <i>Preferred Term</i>) wurden Patienten, die mehr als ein unerwünschtes Ereignis berichteten, nur einmal gezählt.</p> <p>b: Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle sind definiert als Erythem, Schwellung, Pruritus, Schmerz oder Druckschmerz, die am Tag der Injektion auftraten und für mindestens zwei Tage anhielten oder die sich nicht am Tag der Injektion oder am Tag darauf auflösten. Es wurden auch solche Reaktionen eingeschlossen, die am Tag der Injektion auftraten und sich nicht auflösten.</p> <p>c: Der prozentuale Anteil der Injektionen, die zu lokalen Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle führten, wurde für jeden Patienten wie folgt berechnet: $(A/B) \times 100$. Dabei ist A die Zahl der Injektionen, die zu solchen Reaktionen führten, während B die Gesamtzahl der</p>			

Injektionen ist.				
APPROACH OLE (Datenschnitt 20.06.2018)				
	Behandlungsnaiv (N = 51) n (%)	CS6- Volanesorsen (N = 14) n (%)	CS16- Volanesorsen (N = 3) n (%)	Gesamt (N = 68) n (%)
Patienten mit mindestens einer lokalen Reaktion der Haut an der Injektionsstelle ^{a, b}	33 (64,7)	8 (57,1)	0 (0,0)	41 (60,3)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ^a				
Erythem an der Injektionsstelle	29 (56,9)	6 (42,9)	0 (0,0)	35 (51,5)
Schwellung an der Injektionsstelle	9 (17,6)	4 (28,6)	0 (0,0)	13 (19,1)
Schmerzen an der Injektionsstelle	12 (23,5)	1 (7,1)	0 (0,0)	13 (19,1)
Injektionsstelle juckend	7 (13,7)	4 (28,6)	0 (0,0)	11 (16,2)
Druckschmerz an der Injektionsstelle	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Prozentualer Anteil der Injektionen, die zu lokalen Reaktion der Haut an der Injektionsstelle führten ^{b, c}				
Durchschnitt (SD)	14,7 (27,1)	16,0 (28,5)	0,0 (0,0)	14,3 (26,7)
Minimum; Maximum	0,0; 100,0	0,0; 100,0	0,0; 0,0	0,0; 100,0
Erythem an der Injektionsstelle:				
Durchschnitt (SD)	13,6 (26,8)	13,2 (24,6)	0,0 (0,0)	12,9 (25,7)
Minimum; Maximum	0,0; 100,0	0,0; 85,7	0,0; 0,0	0,0; 100,0
Schwellung an der Injektionsstelle:				
Durchschnitt (SD)	4,8 (18,8)	3,0 (6,3)	0,0 (0,0)	4,2 (16,5)
Minimum; Maximum	0,0; 100,0	0,0; 20,0	0,0; 0,0	0,0; 100,0
Schmerzen an der Injektionsstelle:				
Durchschnitt (SD)	4,1 (16,0)	0,4 (1,5)	0,0 (0,0)	3,2 (13,9)
Minimum; Maximum	0,0; 100,0	0,0; 5,6	0,0; 0,0	0,0; 100,0
Injektionsstelle juckend:				
Durchschnitt (SD)	3,7 (15,6)	9,4 (23,8)	0,0 (0,0)	4,7 (17,2)
Minimum; Maximum	0,0; 100,0	0,0; 85,7	0,0; 0,0	0,0; 100,0
N: Patientenzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Safety Set</i>); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: <i>System Organ Class</i>				
Unter den behandlungsnaiven Patienten waren 19 neu in die Studie APPROACH OLE aufgenommene Patienten sowie 30 Placebo-behandelte Patienten aus der Indexstudie APPROACH (CS6) und zwei Placebo-behandelte Patienten aus den Indexstudie COMPASS (CS16). Weitere 17 Patienten waren mit Volanesorsen vorbehandelt, davon stammten 14 Patienten aus der Indexstudie APPROACH und drei Patienten aus der Indexstudie COMPASS.				
a: Auf jeder Ebene (Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, <i>Preferred Term</i>) wurden Patienten, die mehr als ein unerwünschtes Ereignis berichteten, nur einmal gezählt.				
b: Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle sind definiert als Erythem, Schwellung, Pruritus, Schmerz oder Druckschmerz, die				

am Tag der Injektion auftraten und für mindestens zwei Tage anhielten oder die sich nicht am Tag der Injektion oder am Tag darauf auflösten. Es wurden auch solche Reaktionen eingeschlossen, die am Tag der Injektion auftraten und sich nicht auflösten.

c: Der prozentuale Anteil der Injektionen, die zu lokalen Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle führten, wurde für jeden Patienten wie folgt berechnet: $(A/B) \times 100$. Dabei ist A die Zahl der Injektionen, die zu solchen Reaktionen führten, während B die Gesamtzahl der Injektionen ist.

Betrachtet man unabhängig von der oben aufgezeigten Definition alle unerwünschten Ereignisse an der Injektionsstelle (Tabelle 4-135), so sind die folgenden Ereignisse die drei am häufigsten auftretenden: 14 Patienten (48,3 %) bzw. 44 Patienten (64,7 %) zeigten Erythema, sieben Patienten (24,1 %) bzw. 19 Patienten (27,9 %) eine Schwellung sowie sechs Patienten (20,7 %) bzw. 23 Patienten (33,8 %) Schmerzen an der Injektionsstelle zum Datenschnitt vom 06.01.2017 bzw. 20.06.2018. Lokale Unverträglichkeiten sind übliche Ereignisse bei subkutanen Anwendungen und in Zusammenhang mit ASO. Keines dieser unerwünschten Ereignisse an der Injektionsstelle wurden als schwerwiegend klassifiziert, und lediglich ein Patient aus der behandlungsnaiven Gruppe brach die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses an der Injektionsstelle ab (Tabelle 4-132).

Tabelle 4-135: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen (APPROACH OLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle (*Preferred Terms*)

APPROACH OLE (Datenschnitt 06.01.2017)			
	Behandlungsnaiv (N = 18)	CS6- Volanesorsen (N = 11)	Gesamt (N = 29)
	n (%)	n (%)	n (%)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ^a			
Erythem an der Injektionsstelle	12 (66,7)	2 (18,2)	14 (48,3)
Schwellung an der Injektionsstelle	5 (27,8)	2 (18,2)	7 (24,1)
Schmerzen an der Injektionsstelle	5 (27,8)	1 (9,1)	6 (20,7)
Ödem an der Injektionsstelle	3 (16,7)	1 (9,1)	4 (13,8)
Injektionsstelle juckend	3 (16,7)	1 (9,1)	4 (13,8)
Blutung an der Injektionsstelle	2 (11,1)	1 (9,1)	3 (10,3)
Verhärtung an der Injektionsstelle	3 (16,7)	0 (0,0)	3 (10,3)
Blauer Fleck an der Injektionsstelle	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (3,4)
Verfärbung an der Injektionsstelle	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (3,4)
Hypästhesie an der Injektionsstelle	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (3,4)
Urtikaria an der Injektionsstelle	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (3,4)
Wärme an der Injektionsstelle	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (3,4)

N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (*Safety Set*); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: *System Organ Class*

Unter den behandlungsnaiven Patienten waren 17 Placebo-behandelte Patienten aus der Indexstudie APPROACH und ein Placebo-behandelter Patient aus der Indexstudie COMPASS. Weitere elf Patienten waren mit Volanesorsen vorbehandelt und stammten ausschließlich aus der Indexstudie APPROACH.

a: Auf Ebene der *Preferred Terms* wurden Patienten, die mehr als ein unerwünschtes Ereignis berichteten, nur einmal gezählt.

APPROACH OLE (Datenschnitt 20.06.2018)				
	Behandlungsnaiv (N = 51) n (%)	CS6- Volanesorsen (N = 14) n (%)	CS16- Volanesorsen (N = 3) n (%)	Gesamt (N = 68) n (%)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ^a				
Erythem an der Injektionsstelle	36 (70,6)	7 (50,0)	1 (33,3)	44 (64,7)
Schmerzen an der Injektionsstelle	20 (39,2)	3 (21,4)	0 (0,0)	23 (33,8)
Schwellung an der Injektionsstelle	14 (27,5)	5 (35,7)	0 (0,0)	19 (27,9)
Injektionsstelle juckend	11 (21,6)	4 (28,6)	0 (0,0)	15 (22,1)
Verhärtung an der Injektionsstelle	10 (19,6)	2 (14,3)	1 (33,3)	13 (19,1)
Verfärbung an der Injektionsstelle	11 (21,6)	1 (7,1)	0 (0,0)	12 (17,6)
Blauer Fleck an der Injektionsstelle	4 (7,8)	2 (14,3)	0 (0,0)	6 (8,8)
Injektionsstelle Hämatom	5 (9,8)	1 (7,1)	0 (0,0)	6 (8,8)
Ödem an der Injektionsstelle	5 (9,8)	1 (7,1)	0 (0,0)	6 (8,8)
Blutung an der Injektionsstelle	3 (5,9)	1 (7,1)	0 (0,0)	4 (5,9)
Urtikaria an der Injektionsstelle	1 (2,0)	2 (14,3)	0 (0,0)	3 (4,4)
Trockenheit an der Injektionsstelle	1 (2,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	2 (2,9)
Hypästhesie an der Injektionsstelle	2 (3,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,9)
Reaktion an der Injektionsstelle	2 (3,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,9)
Bläschen an der Injektionsstelle	2 (3,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,9)
Wärme an der Injektionsstelle	2 (3,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,9)
Beschwerden an der Injektionsstelle	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
Injektionsstelle entzündet	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
Injektionsstelle geschwollen	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	1 (1,5)
Papel an der Injektionsstelle	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)

Ausschlag an der Injektionsstelle	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Safety Set</i>); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N; SOC: <i>System Organ Class</i></p> <p>Unter den behandlungsnaiven Patienten waren 19 neu in die Studie APPROACH OLE aufgenommene Patienten sowie 30 Placebo-behandelte Patienten aus der Indexstudie APPROACH (CS6) und zwei Placebo-behandelte Patienten aus den Indexstudie COMPASS (CS16). Weitere 17 Patienten waren mit Volanesorsen vorbehandelt, davon stammten 14 Patienten aus der Indexstudie APPROACH und drei Patienten aus der Indexstudie COMPASS.</p> <p>a: Auf Ebene der <i>Preferred Terms</i> wurden Patienten, die mehr als ein unerwünschtes Ereignis berichteten, nur einmal gezählt.</p>				

Grippeähnliche Reaktionen

Grippeähnliche Reaktionen wie Fieber, Schüttelfrost oder Muskelschmerzen sind oft beobachtete Nebenwirkungen nach einer systemischen Verabreichung von Phosphorothioat-Oligonukleotiden wie Volanesorsen. Zum Datenschnitt vom 20.06.2018 wurden solche Reaktionen dennoch nur nach 0,2 % aller Injektionen mit Volanesorsen verzeichnet (Tabelle 4-136), entsprechende Ereignisse traten nur bei insgesamt drei Patienten (4,4 %) auf.

Tabelle 4-136: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen (APPROACH OLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Grippeähnliche Reaktionen

APPROACH OLE (Datenschnitt 06.01.2017)			
	Behandlungsnaiv (N = 18)	CS6- Volanesorsen (N = 11)	Gesamt (N = 29)
	n (%)	n (%)	n (%)
Patienten mit einer grippeähnlichen Reaktion ^{a, b}	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (3,4)
<i>Preferred Terms</i>^{a, b}			
Grippeähnliche Erkrankung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wärmegefühl, Fieber oder erhöhte Körpertemperatur	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (3,4)
Wärmegefühl	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fieber	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (3,4)
Körpertemperatur erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mindestens zwei Ereignisse der <i>Preferred Terms</i> Arthralgie, Schüttelfrost oder Myalgie	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (3,4)
Arthralgie	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (3,4)
Schüttelfrost	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (3,4)
Myalgie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Prozentualer Anteil der Injektionen, die zu grippeähnlichen Reaktionen führten^{b, c}			
Durchschnitt (SD)	0,0 (0,0)	0,2 (0,7)	0,1 (0,4)
Minimum; Maximum	0,0; 0,0	0,0; 2,2	0,0; 2,2
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Safety Set</i>); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N</p>			

<p>Unter den behandlungsnaiven Patienten waren 17 Placebo-behandelte Patienten aus der Indexstudie APPROACH und ein Placebo-behandelter Patient aus der Indexstudie COMPASS. Weitere elf Patienten waren mit Volanesorsen vorbehandelt und stammten ausschließlich aus der Indexstudie APPROACH.</p> <p>a: Auf jeder Ebene (Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, <i>Preferred Term</i>) wurden Patienten, die mehr als ein unerwünschten Ereignis berichteten, nur einmal gezählt.</p> <p>b: Grippeähnliche Reaktionen wurden definiert als (a) grippeähnliche Erkrankungen oder (b) Wärmegefühl, Fieber oder Körpertemperatur erhöht mit mindestens zwei weiteren unerwünschten Ereignissen (Arthralgie, Schüttelfrost oder Myalgie), jeweils am Tag der Injektion oder am darauffolgenden Tag beginnend.</p> <p>c: Der prozentuale Anteil der Injektionen, die zu grippeähnlichen Reaktionen führten, wurde für jeden Patienten wie folgt berechnet: $(A/B) \times 100$. Dabei ist A die Zahl der Injektionen, die zu grippeähnlichen Reaktionen am Tag der Injektion oder am darauffolgenden Tag führten, während B die Gesamtzahl der Injektionen ist.</p>				
APPROACH OLE (Datenschnitt 20.06.2018)				
	Behandlungsnaiv (N = 51) n (%)	CS6- Volanesorsen (N = 14) n (%)	CS16- Volanesorsen (N = 3) n (%)	Gesamt (N = 68) n (%)
Patienten mit einer grippeähnlichen Reaktion ^{a, b}	0 (0,0)	3 (21,4)	0 (0,0)	3 (4,4)
<i>Preferred Terms</i>^{a, b}				
Grippeähnliche Erkrankung	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	1 (1,5)
Wärmegefühl, Fieber oder erhöhte Körpertemperatur	0 (0,0)	2 (14,3)	0 (0,0)	2 (2,9)
Wärmegefühl	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fieber	0 (0,0)	2 (14,3)	0 (0,0)	2 (2,9)
Körpertemperatur erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mindestens zwei Ereignisse der <i>Preferred Terms</i> Arthralgie, Schüttelfrost oder Myalgie	0 (0,0)	2 (14,3)	0 (0,0)	2 (2,9)
Arthralgie	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	1 (1,5)
Schüttelfrost	0 (0,0)	2 (14,3)	0 (0,0)	2 (2,9)
Myalgie	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	1 (1,5)
Prozentualer Anteil der Injektionen, die zu grippeähnlichen Reaktionen führten^{b, c}				
Durchschnitt (SD)	0,0 (0,0)	0,8 (1,6)	0,0 (0,0)	0,2 (0,8)
Minimum; Maximum	0,0; 0,0	0,0; 5,3	0,0; 0,0	0,0; 5,3
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Safety Set</i>); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N</p> <p>Unter den behandlungsnaiven Patienten waren 19 neu in die Studie APPROACH OLE aufgenommene Patienten sowie 30 Placebo-behandelte Patienten aus der Indexstudie APPROACH (CS6) und zwei Placebo-behandelte Patienten aus den Indexstudie COMPASS (CS16). Weitere 17 Patienten waren mit Volanesorsen vorbehandelt, davon stammten 14 Patienten aus der Indexstudie APPROACH und drei Patienten aus der Indexstudie COMPASS.</p> <p>a: Auf jeder Ebene (Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, <i>Preferred Term</i>) wurden Patienten, die mehr als ein unerwünschten Ereignis berichteten, nur einmal gezählt.</p> <p>b: Grippeähnliche Reaktionen wurden definiert als (a) grippeähnliche Erkrankungen oder (b) Wärmegefühl, Fieber oder Körpertemperatur erhöht mit mindestens zwei weiteren unerwünschten Ereignissen (Arthralgie, Schüttelfrost oder Myalgie), jeweils am</p>				

Tag der Injektion oder am darauffolgenden Tag beginnend.

c: Der prozentuale Anteil der Injektionen, die zu grippeähnlichen Reaktionen führten, wurde für jeden Patienten wie folgt berechnet: $(A/B) \times 100$. Dabei ist A die Zahl der Injektionen, die zu grippeähnlichen Reaktionen am Tag der Injektion oder am darauffolgenden Tag führten, während B die Gesamtzahl der Injektionen ist.

Blutungen

Bei insgesamt 32 Patienten (47,1 %) wurden unerwünschte Ereignisse für Blutungen verzeichnet (Tabelle 4-137). Dabei könnten unerwünschte Ereignisse für Blutungen an der Injektionsstelle mit dem bekannten Effekt von ASO auf den Tenasekomplex zusammenhängen. Es wurden keine schwerwiegenden oder schweren Blutungen beobachtet. Die Mehrheit der unerwünschten Ereignisse, die im Zusammenhang mit Blutungen verzeichnet wurden, waren von leichter Ausprägung.

Tabelle 4-137: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen (APPROACH OLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Blutungen

APPROACH OLE (Datenschnitt 06.01.2017)			
	Behandlungsnaiv (N = 18)	CS6- Volanesorsen (N = 11)	Gesamt (N = 29)
	n (%)	n (%)	n (%)
Patienten mit einer Blutung ^a	5 (27,8)	2 (18,2)	7 (24,1)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Blutung an der Injektionsstelle	2 (11,1)	1 (9,1)	3 (10,3)
Blauer Fleck an der Injektionsstelle	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (3,4)
Blutung an der Gefäßpunktionsstelle	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (3,4)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Ekchymose	2 (11,1)	0 (0,0)	2 (6,9)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Kontusion	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (3,4)
SOC: Untersuchungen			
Hämatokrit erniedrigt	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (3,4)
Hämoglobin erniedrigt	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (3,4)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Epistaxis	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (3,4)
SOC: Gefäßerkrankungen			
Hämatom	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (3,4)
N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Safety Set</i>); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N			
Unter den behandlungsnaiven Patienten waren 17 Placebo-behandelte Patienten aus der Indexstudie APPROACH und ein Placebo-behandelter Patient aus der Indexstudie COMPASS. Weitere elf Patienten waren mit Volanesorsen vorbehandelt und stammten ausschließlich aus der Indexstudie APPROACH.			
a: Blutungen wurden definiert auf Basis der <i>Standardised Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Queries (SMQ) "Haemorrhages"</i> , MedDRA 19.1. Auf jeder Ebene (Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, SOC, <i>Preferred Term</i>) wurden			

Patienten, die mehr als ein unerwünschtes Ereignis berichteten, nur einmal gezählt.				
APPROACH OLE (Datenschnitt 20.06.2018)				
	Behandlungsnaiv (N = 51) n (%)	CS6- Volanesorsen (N = 14) n (%)	CS16- Volanesorsen (N = 3) n (%)	Gesamt (N = 68) n (%)
Patienten mit einer Blutung ^a	25 (49,0)	7 (50,0)	0 (0,0)	32 (47,1)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Blauer Fleck an der Injektionsstelle	4 (7,8)	2 (14,3)	0 (0,0)	6 (8,8)
Injektionsstelle Hämatom	5 (9,8)	1 (7,1)	0 (0,0)	6 (8,8)
Blutung an der Injektionsstelle	3 (5,9)	1 (7,1)	0 (0,0)	4 (5,9)
Blutung an der Gefäßpunkionsstelle	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
SOC: Untersuchungen				
Hämoglobin erniedrigt	2 (3,9)	1 (7,1)	0 (0,0)	3 (4,4)
Fibrin D Dimer erhöht	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	1 (1,5)
Hämatokrit erniedrigt	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
<i>International normalised ratio</i> erhöht	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Epistaxis	3 (5,9)	2 (14,3)	0 (0,0)	5 (7,4)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
Ekchymose	4 (7,8)	1 (7,1)	0 (0,0)	5 (7,4)
SOC: Gefäßerkrankungen				
Hämatom	3 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (4,4)
Blutung	0 (0,0)	2 (14,3)	0 (0,0)	2 (2,9)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Kontusion	3 (5,9)	1 (7,1)	0 (0,0)	4 (5,9)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Zahnfleischbluten	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	1 (1,5)
Blutung Mund	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
Rektalblutung	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Hämaturie	2 (3,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,9)
Zystitis hämorrhagisch	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)

SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
Genitalblutung	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
Menorrhagie	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
SOC: Augenerkrankungen				
Bindehautblutung	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
<p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Safety Set</i>); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N</p> <p>Unter den behandlungsnaiven Patienten waren 19 neu in die Studie APPROACH OLE aufgenommene Patienten sowie 30 Placebo-behandelte Patienten aus der Indexstudie APPROACH (CS6) und zwei Placebo-behandelte Patienten aus den Indexstudie COMPASS (CS16). Weitere 17 Patienten waren mit Volanesorsen vorbehandelt, davon stammten 14 Patienten aus der Indexstudie APPROACH und drei Patienten aus der Indexstudie COMPASS.</p> <p>a: Blutungen wurden definiert auf Basis der <i>Standardised Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Queries (SMQ) "Haemorrhages"</i>, MedDRA 19.1. Auf jeder Ebene (Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, SOC, <i>Preferred Term</i>) wurden Patienten, die mehr als ein unerwünschtes Ereignis berichteten, nur einmal gezählt.</p>				

Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie APPROACH OLE

Insgesamt ist Volanesorsen ein sicheres Arzneimittel auch in der langfristigen Behandlung von FCS-Patienten. Die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse waren unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle von überwiegend leichter Ausprägung. Insgesamt 13 Patienten (19,1 %) hatten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, wobei dieses allerdings nur bei drei Patienten aus der behandlungsnaiven Gruppe potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung steht. Es gab insgesamt 17 (25,0 %) Patienten, bei denen unerwünschte Ereignisse zum Therapieabbruch führten. Todesfälle wurden nicht berichtet.

Zusammenfassung

Insgesamt unterstützen die Ergebnisse der Studien COMPASS und APPROACH OLE die Ergebnisse der pivotalen RCT-Studie APPROACH und unterstreichen so, dass Volanesorsen ein sicheres Arzneimittel nicht nur für FCS-Patienten, sondern auch für Patienten mit einer Hypertriglyzeridämie ist. Die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse waren unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle von überwiegend leichter Ausprägung. Es wurden zudem keine Todesfälle in dem Studienprogramm mit Volanesorsen berichtet.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext der Studien COMPASS und APPROACH OLE wurden in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 gemacht.

4.3.2.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Für die Studien COMPASS und APPROACH OLE wurden *a priori* keine relevanten Subgruppen definiert.

Dem Studienbericht folgend wurde innerhalb der Studie COMPASS eine gesonderte Darstellung für Patienten, die auf eine zweiwöchentliche Behandlung mit Volanesorsen nach Woche 13 umgestellt wurden, sowie eine deskriptive statistische Darstellung ausgewählter Endpunkte für hypertriglyzeridämische Patienten mit diagnostiziertem FCS vorgenommen.

Daten der einarmigen Langzeitstudie APPROACH OLE wurden deskriptiv analysiert, eine Darstellung dieser Daten erfolgt dem Studienprotokoll entsprechend für die meisten Endpunkte dem Vorbehandlungsstatus der Patienten (behandlungsnaiv, mit Volanesorsen vorbehandelt in der Indexstudie CS6 [APPROACH] oder in der Indexstudie CS16 [COMPASS]). Die behandlungsnaive Gruppe umfasst dabei auch placebokontrollierte Patienten aus den Indexstudien APPROACH und COMPASS.

Für die weiteren Untersuchungen COMPASS und APPROACH OLE wurde auf eine Darstellung der Subgruppen nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. Krankheitsstadium sowie Zentrums- und Ländereffekte aus den folgenden Gründen verzichtet. Erstens ist nach dem allgemeinen medizinischen Kenntnisstand über FCS nicht bekannt, dass sich Geschlecht oder Alter auf den Krankheitsverlauf auswirken, eine Einteilung nach Krankheitsschwere erfolgt für FCS nicht (siehe Darstellung der Subgruppenanalysen für die Studie APPROACH in Abschnitt 4.2.5.5). Des Weiteren zeigen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der pivotalen Studie APPROACH keine endpunktübergreifenden systematischen Effektmodifikationen (Abschnitt 4.3.1.3.2).

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.

Die im Folgenden zusammenfassend dargestellten Auswertungen der supportiven Studien COMPASS und APPROACH OLE unterstützen den aus der pivotalen Studie APPROACH abgeleiteten positiven Effekt und Zusatznutzen von Volanesorsen bei der Behandlung von Patienten mit FCS und zeigen die Langzeitwirksamkeit und Langzeitsicherheit des zu bewertenden Arzneimittels.

Zusammenfassung der Ergebnisse zur Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte

Ergebnisse der Studie COMPASS

Mit der Studie COMPASS konnte gezeigt werden, dass Volanesorsen zu einer Reduktion der Nüchtern-Triglyzeridwerte bei hypertriglyzeridämischen Patienten führt. Dies war sowohl auf Ebene der prozentualen Reduktion (Monat 3 – Differenz LS Mean [95 % KI]: -70,3 [-85,4; -55,3], $p < 0,0001$; Monat 6 – Differenz LS Mean [95 % KI]: -78,8 [-107,2; -50,4], $p < 0,0001$) als auch auf Ebene der absoluten Reduktion (Monat 3 – Differenz LS Mean [95 % KI]: -943 [-1197; -689], $p < 0,0001$; Monat 6 – Differenz LS Mean [95 % KI]: -890 [-1180; -600], $p < 0,0001$) der Fall. Diese Ergebnisse sind zudem auf Basis des Hedges' g von klinischer, quantifizierbarer Relevanz (prozentuale Veränderung Monat 3 – Hedges' g [95 % KI] -1,86 [-2,32; -1,40]; prozentuale Veränderung Monat 6 – Hedges' g [95 % KI]: -1,07 [-1,48; -0,65]; absolute Veränderung Monat 3 – Hedges' g [95 % KI]: -1,42 [-1,85; -0,98]; absolute Veränderung Monat 6 – Hedges' g [95 % KI]: -1,17 [-1,59; -0,75]).

Darüber hinaus konnten statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile bei der Veränderung der Triglyzeridwerte auch in der Patientengruppe festgestellt werden, die nach Woche 13 auf eine zweiwöchentliche Dosierung mit Volanesorsen umgestellt wurden.

Bis auf die Analyse von nach Woche 13 zweiwöchentlich behandelten Patienten mit einer Endpunkterhebung von < 150 mg/dL bzw. < 200 mg/dL weisen zudem alle durchgeführten Responderanalysen einen statistisch signifikanten Vorteil bei dem adjustierten OR für die mit Volanesorsen behandelten Patienten auf. Diese Ergebnisse bestätigen damit den mittels der standardisierten Mittelwertdifferenz aufgezeigten klinisch relevanten Effekt bei der prozentualen und absoluten Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte.

Ergebnisse der Studie APPROACH OLE

Es zeigt sich sowohl für die prozentuale als auch die absolute Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte bei den behandlungsnaiven und den mit Volanesorsen vorbehandelten Patienten eine deutliche Reduktion. Diese Ergebnisse demonstrieren die Langzeitwirksamkeit von Volanesorsen in FCS-Patienten.

Zusammenfassung der Ergebnisse zur Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen

Ergebnisse der Studie APPROACH OLE

Im Vergleich zum Basiswert der Indexstudie APPROACH zeigt Volanesorsen eine dauerhaft positive Wirkung auf den Durchschnitt der maximalen Intensität sowie auf die größte maximale Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen.

Zusammenfassung der Ergebnisse zur Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden

Ergebnisse der Studie COMPASS

Ergebnisse zu unabhängig bestätigten akuten Pankreatitiden werden in der Studie COMPASS ausschließlich im Rahmen der Sicherheit (siehe unten) dargestellt, hier zeigt sich ein Effekt zugunsten von Volanesorsen.

Ergebnisse der Studie APPROACH OLE

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 06.01.2017 gab es kein Ereignis einer Pankreatitis in der Studie APPROACH OLE. Für den Datenschnitt vom 20.06.2018 werden Pankreatitiden im Rahmen der Sicherheit berichtet. Betrachtet man die Häufigkeit behandlungsassoziierter unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden, treten diese Ereignisse bis zum Datenschnitt nur bei fünf Patienten von insgesamt 68 Patienten auf. Kein Patient hatte dabei multiple Ereignisse während der Behandlung.

Zusammenfassung der Ergebnisse zur Veränderung des Gesundheitszustands

Ergebnisse der Studie APPROACH OLE

Die Veränderung des Mittelwerts der VAS des EQ-5D im Vergleich zum Basiswert als auch die Ausgangswerte waren für die behandlungsnaive Gruppe und die mit Volanesorsen in der Studie APPROACH vorbehandelte Gruppe vergleichbar.

Zusammenfassung der Ergebnisse zur Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Ergebnisse der Studie APPROACH OLE

Die Veränderung des Mittelwerts der einzelnen Domänen des SF-36 im Vergleich zum Basiswert als auch die Ausgangswerte sind für die behandlungsnaive und die mit Volanesorsen in der Studie APPROACH vorbehandelte Gruppe vergleichbar. Die Datenerhebung in der CS16-Volanesorsen-Gruppe ist aufgrund der geringen Anzahl an Patienten nicht aussagekräftig.

Ergebnisse der retrospektiven Analyse ReFOCUS auf Basis von patientenberichteten Fragebögen konnten zeigen, dass die Behandlung mit Volanesorsen zu einer Verbesserung physischer, psychischer und kognitiver Symptome und damit verschiedener Aspekte der Lebensqualität von FCS-Patienten geführt hat. Darüber hinaus führte Volanesorsen auch zu einer Reduktion der Auswirkungen von FCS auf das persönliche, soziale und berufliche Leben dieser Patienten [45].

Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse

Ergebnisse der Studie COMPASS

Bei der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schweren unerwünschten Ereignisse, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

Behandlungsarmen in der Studie COMPASS beobachtet. Statistisch signifikante Unterschiede auf Ebene des RR gibt es hingegen bei den hier ergänzend dargestellten unerwünschten Ereignissen, die potentiell mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen (RR [95 % KI]: 2,77 [1,77; 4,31], $p < 0,0001$). Bei der Untersuchung der nach Woche 13 zweiwöchentlich behandelten Patienten der Volanesorsen-Gruppe ergaben sich statistisch signifikante Nachteile sowohl für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse als auch die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, und zwar unabhängig von einem Zusammenhang mit der Studienmedikation. Darüber hinaus waren aber die meisten unerwünschten Ereignisse von leichter oder moderater Ausprägung, was auch von Bedeutung ist, wenn man den Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die unerwünschten Ereignisse beurteilt, die potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung stehen. Bei den schweren unerwünschten Ereignissen wurde nur bei zwei Patienten eine potentielle Verbindung mit Volanesorsen klassifiziert, bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war dies nur bei einem Patienten in der Volanesorsen-Gruppe der Fall. Von den 15 Patienten (20,0 %) in der Volanesorsen-Gruppe, bei denen unerwünschte Ereignisse zum Therapieabbruch führten, hatten neun Patienten unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle. Bei insgesamt 14 Patienten (18,7 %) in der Volanesorsen-Gruppe waren die unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, als potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung stehend klassifiziert. Die oben genannten unerwünschten Ereignisse an der Injektionsstelle, die zum Therapieabbruch führten, waren dabei leicht bis moderat.

Nur ein Patient in der Volanesorsen-Gruppe hatte eine Thrombozytenzahl von $< 50.000/\text{mm}^3$ (\geq Grad 3) und damit ein derart definiertes AESI. Bei sechs Patienten (15,8 %) in der Placebo-Gruppe sowie bei 21 Patienten (28,0 %) in der Volanesorsen-Gruppe kam es zu Blutungen. Von den insgesamt 77 Ereignissen wurden insgesamt 53 Ereignisse für die Injektionsstelle berichtet, was mit dem bekannten Effekt von ASO auf den Tenasekomplex zusammenhängen könnte. Es wurden zudem keine schwerwiegenden oder schweren Blutungen beobachtet. Die überwiegende Anzahl unerwünschter Ereignisse, die im Zusammenhang mit Blutungen verzeichnet wurden, waren von leichter Ausprägung. Darüber hinaus gibt es keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem Risiko einer Blutung und der Thrombozytenzahl.

Bei der Analyse weiterer unerwünschter Ereignisse, die in der Studie COMPASS auftraten, konnten lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle bei zwei Patienten (5,3 %) in der Placebo-Gruppe und bei 48 Patienten (64,0 %) der Volanesorsen-Gruppe beobachtet werden. Dabei ist festzustellen, dass diese als Unverträglichkeit eingeordneten Ereignisse zu den bekannten Nebenwirkungen bei der subkutanen Applikation von ASO zählen, jedoch überwiegend von leichter Ausprägung waren, keines wurde als schwer oder schwerwiegend eingestuft.

Es wurden keine Todesfälle in der Studie COMPASS berichtet. In der Volanesorsen-Gruppe kam es zu drei schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (MACE). Die drei

betroffenen Patienten hatten relevante Vorerkrankungen, und keines dieser Ereignisse wurde vom Prüfarzt als in einem Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet.

Betrachtet man die Anzahl der Patienten mit einer während der Behandlung aufgetretenen unabhängig bestätigten akuten Pankreatitis, so zeigt sich für das OR ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Volanesorsen ($p = 0,0360$). Besonders zu erwähnen ist, dass Patienten, die nach Woche 13 auf eine zweiwöchentliche Behandlung umgestellt wurden, keine behandlungsassoziierten unabhängig bestätigten akuten Pankreatitiden aufwiesen.

Zusammenfassend wird das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Volanesorsen als ausgewogen für die Behandlung von hypertriglyzeridämischen Patienten bewertet.

Ergebnisse der Studie APPROACH OLE

Ergänzend zu den Ergebnissen der den Zusatznutzen begründenden, pivotalen RCT-Studie APPROACH unterstreichen die Beobachtungen aus der Studie APPROACH OLE, dass Volanesorsen insgesamt ein sicheres Arzneimittel auch in der langfristigen Behandlung von FCS-Patienten ist. Die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse waren unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle von überwiegend leichter Ausprägung. Insgesamt 13 Patienten (19,1 %) hatten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, wobei dieses allerdings nur bei drei Patienten aus der behandlungsnaiven Gruppe potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung steht. Es gab insgesamt 17 (25,0 %) Patienten, bei denen unerwünschte Ereignisse zum Therapieabbruch führten. Todesfälle wurden nicht berichtet. Der wesentliche Sicherheitsaspekt betrifft Thrombozytopenien, die jedoch durch entsprechend regelmäßige Labortests effektiv detektiert werden können und darüber hinaus durch ein Pausieren der Behandlung reversibel sind [5]. Die SmPC [1-3] sowie der von der EMA und der Europäischen Kommission genehmigte Risk-Management-Plan [47] enthalten entsprechende Handlungsanweisungen [46].

Zusammenfassung

Insgesamt unterstreichen die Ergebnisse der RCT-Studie COMPASS sowie der offenen, einarmigen Langzeitstudie APPROACH OLE die Langzeitwirksamkeit und Langzeitsicherheit von Volanesorsen und unterstützen damit den aus der pivotalen RCT-Studie APPROACH abgeleiteten Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Bei Volanesorsen handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V; der medizinische Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und den medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Gemäß dem 5. Kapitel § 12 der VerFO des G-BA ist für ein solches Arzneimittel lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen nachzuweisen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.

Die Nutzenbewertung von Volanesorsen basiert auf der die Zulassung begründenden pivotalen Phase III-Studie APPROACH. Darüber hinaus werden ergänzend in diesem Dossier die supportiven Phase III-Studien COMPASS und APPROACH OLE dargestellt.

Bei den Studien APPROACH und COMPASS handelt es sich um doppelblinde, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studien im Parallelgruppendesign. Wie in den Abschnitten 4.3.1.2.2 und 4.3.2.3.2.2 sowie in Anhang 4-F näher erläutert, haben beide Studien sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotential. Diese Studien entsprechen daher gemäß dem 5. Kapitel § 5 der VerFO des G-BA der Evidenzstufe Ib und damit dem höchsten Evidenzgrad für klinische Studien.

Bei APPROACH OLE handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie. Diese Studie hat daher eine niedrige Evidenzstufe. Jedoch erlauben die Ergebnisse aus dieser Langzeitstudie eine Aussage sowohl über die Langzeitwirksamkeit als auch die Langzeitsicherheit von Volanesorsen, die über die Daten der vorgelegten RCT-Studie APPROACH hinausgehen.

Wie in Abschnitt 4.2.5.2 dargelegt, wurden die hier vorlegten Nachweise zum Zusatznutzen von Volanesorsen ausschließlich anhand patientenrelevanter Endpunkte erbracht.

Zusammenfassend haben die aus den Studien APPROACH und COMPASS abgeleiteten Ergebnisse daher auf Studien- und Endpunktebene eine hohe Aussagekraft. Diese begründet sich einerseits auf das Studiendesign und das niedrige Verzerrungspotential und damit die hohe Evidenzstufe und andererseits auf die Patientenrelevanz der Endpunkte. Die Ergebnisse aus der Studie APPROACH OLE sind aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns als möglicherweise hoch verzerrt zu bewerten, liefern aber dennoch wertvolle Daten zu den Langzeiteffekten von Volanesorsen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt.

Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

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

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

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

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

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Volanesorsen bei der Behandlung von Patienten mit FCS erfolgt gegenüber der in der pivotalen Phase III-Studie APPROACH verwendeten Kontrolle, also gegenüber Placebo, und anhand der Dimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Bei dieser Studie mussten die Patienten entsprechend der SmPC [1-3] eine fettarme Diät einhalten und Alkohol vermeiden und wurden zudem in beiden Studienarmen im Bedarfsfall symptomatisch behandelt (Best-Supportive-Care). Neben der diätstabilisierenden Run-in-Phase von mindestens sechs Wochen zu Beginn der Studie wurde die Einhaltung der Einschränkungen bezüglich Diät und Alkohol durch regelmäßige Beratungsgespräche während der gesamten Studiendauer unterstützt. Die Herleitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte dieser doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen Studie. Dabei ergaben sich keine Hinweise, die gegen die Übertragbarkeit der Studie APPROACH auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wurde *post-hoc* die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form des Hedges' g für statistisch relevante Unterschiede zwischen den Studienarmen berechnet. Nach Cohen indiziert eine standardisierte Mittelwertdifferenz von 0,2 einen kleinen Effekt, von 0,5 einen mittleren und von 0,8 einen großen Effekt [94]. Um aus diesen Effektstärken das Ausmaß des Zusatznutzens abzuleiten, wurde in Anlehnung an das Methodenpapier des IQWiG und auf Grundlage des 95 % KI des Hedges' g folgendes Klassifikationsschema angewendet [55, 94]:

Tabelle 4-138: Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens anhand der standardisierten Mittelwertdifferenz in Form des Hedges' g

95 %-Konfidenzintervall des Hedges' g	Bewertung
<ul style="list-style-type: none"> • Schließt Werte im Bereich [-0,2; 0,2] nicht aus. 	<ul style="list-style-type: none"> • Kein quantifizierbarer relevanter Effekt <ul style="list-style-type: none"> - Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen
<ul style="list-style-type: none"> • Schließt Werte im Bereich [-0,2; 0,2] aus, nicht aber Werte im Bereich [-0,5; 0,5]. 	<ul style="list-style-type: none"> • Relevanter Effekt mit kleiner Effektstärke <ul style="list-style-type: none"> - Geringer Zusatznutzen
<ul style="list-style-type: none"> • Schließt Werte im Bereich [-0,5; 0,5] aus, nicht aber Werte im Bereich [-0,8; 0,8]. 	<ul style="list-style-type: none"> • Relevanter Effekt mit mittlerer Effektstärke <ul style="list-style-type: none"> - Beträchtlicher Zusatznutzen
<ul style="list-style-type: none"> • Schließt Werte im Bereich [-0,8; 0,8] aus. 	<ul style="list-style-type: none"> • Relevanter Effekt mit großer Effektstärke <ul style="list-style-type: none"> - Erheblicher Zusatznutzen

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wird bei binären Wirksamkeitsendpunkten das 2-seitige Konfidenzintervall für das OR, bei Sicherheitsendpunkten das 2-seitige Konfidenzintervall für das RR als Bewertungsgrundlage genutzt. Für schwerwiegende Symptome und Nebenwirkungen werden folgende Schwellenwerte zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen, wobei die untere Grenze des Konfidenzintervalls den Schwellenwert überschreiten muss: 1,3 – Erheblicher Zusatznutzen/Auswirkung; 1,1 – Beträchtlicher Zusatznutzen/Auswirkung; 1,0 – Geringer Zusatznutzen/Auswirkung. Bei der Bewertung Häufigkeit akuter Pankreatitiden liegt ein Nutzen zugunsten von Volanesorsen dann vor, wenn das OR geringer als 1 ist. Daher basiert die Bewertung für diesen Endpunkt auf Schwellenwerten, bei denen die obere Grenze des Konfidenzintervalls die folgenden Werte unterschreiten muss: 0,7 – Erheblicher Zusatznutzen; 0,9 – Beträchtlicher Zusatznutzen; 1,0 – Geringer Zusatznutzen. Für nicht schwerwiegende Symptome und Nebenwirkungen basiert die Bewertung des Zusatznutzens auf folgenden Schwellenwerten: 1,3 – Beträchtlicher Zusatznutzen/Auswirkung; 1,1 – Geringer Zusatznutzen/Auswirkung.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Volanesorsen für die in diesem Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte der Studie APPROACH wird in Tabelle 4-139 aufgelistet. Die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte werden in Tabelle 4-140 zusammengefasst.

Tabelle 4-139: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt ^a	Volanesorsen vs. Placebo Effektschätzer ^b [95 % KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen
<i>Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte</i>		
<i>Prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte</i>	Monat 3: Differenz LSM [95 % KI]: -94,1 [-121,7; -66,6] p < 0,0001 Hedges' g [95 % KI]: -1,49 [-2,04; -0,94]	Erheblicher Zusatznutzen

Endpunkt ^a	Volanesorsen vs. Placebo Effektschätzer ^b [95 % KI], p-Wert		Ausmaß des Zusatznutzen
	Monat 6: Differenz LSM [95 % KI]: -77,8 [-106,4; -49,1] p < 0,0001 Hedges' g [95 % KI]: -1,02 [-1,53; -0,51]		Beträchtlicher Zusatznutzen
	Monat 12: Differenz LSM [95 % KI]: -49,1 [-94,7; -3,5] p = 0,0347 Hedges' g [95 % KI]: -0,43 [-0,92; 0,06]		Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen
Absolute Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte	Monat 3: Differenz LSM [95 % KI]: -1804 [-2306; -1302] p < 0,0001 Hedges' g [95 % KI]: -1,57 [-2,12; -1,01]		Erheblicher Zusatznutzen
	Monat 6: Differenz LSM [95 % KI]: -1604 [-2045; -1163] p < 0,0001 Hedges' g [95 % KI]: -1,45 [-1,99; -0,90]		Erheblicher Zusatznutzen
	Monat 12: Differenz LSM [95 % KI]: -1025 [-1932; -118] p = 0,0268 Hedges' g [95 % KI]: -0,51 [-1,00; -0,02]		Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen
Responderanalyse Nüchtern-Triglyzeridwerte – Absolute Schwellenwerte	< 750 mg/dL	Monat 3: OR [95 % KI]: 186,16 [12,86; N/A] p = 0,0001	Erheblicher Zusatznutzen
		Monat 6: OR [95 % KI]: 59,36 [3,67; 959,47] p = 0,0040	Erheblicher Zusatznutzen
		Monat 12: OR [95 % KI]: 44,55 [3,28; 604,46] p = 0,0043	Erheblicher Zusatznutzen
	< 500 mg/dL	Monat 3: OR [95 % KI]: 62,56 [4,10; 954,65] p = 0,0029	Erheblicher Zusatznutzen
		Monat 6: OR [95 % KI]: 32,48 [1,96; 537,18] p = 0,0150	Erheblicher Zusatznutzen
		Monat 12: OR [95 % KI]: 42,72 [2,18; 835,36] p = 0,0133	Erheblicher Zusatznutzen

Endpunkt ^a	Volanesorsen vs. Placebo Effektschätzer ^b [95 % KI], p-Wert		Ausmaß des Zusatznutzen
	< 880 mg/dL	Monat 3: OR [95 % KI]: 190,91 [13,88; N/A] p < 0,0001	Erheblicher Zusatznutzen
		Monat 6: OR [95 % KI]: 34,72 [3,82; 315,34] p = 0,0016	Erheblicher Zusatznutzen
		Monat 12: OR [95 % KI]: 25,97 [2,51; 268,68] p = 0,0063	Erheblicher Zusatznutzen
	< 1000 mg/dL	Monat 3: OR [95 % KI]: 101,47 [11,48; 897,12] p < 0,0001	Erheblicher Zusatznutzen
		Monat 6: OR [95 % KI]: 60,08 [6,31; 571,95] p = 0,0004	Erheblicher Zusatznutzen
		Monat 12: OR [95 % KI]: 18,51 [2,41; 141,92] p = 0,0050	Erheblicher Zusatznutzen
Responderanalyse Nüchtern- Triglyzeridwerte – Prozentuale Reduktion	≥ 20 %	Monat 3: OR [95 % KI]: 238,25 [19,83; N/A] p < 0,0001	Erheblicher Zusatznutzen
		Monat 6: OR [95 % KI]: 59,19 [9,63; 363,41] p < 0,0001	Erheblicher Zusatznutzen
		Monat 12: OR [95 % KI]: 7,81 [2,19; 27,90] p = 0,0015	Erheblicher Zusatznutzen
	≥ 30 %	Monat 3: OR [95 % KI]: 107,84 [14,91; 779,84] p < 0,0001	Erheblicher Zusatznutzen
		Monat 6: OR [95 % KI]: 177,33 [18,60; N/A] p < 0,0001	Erheblicher Zusatznutzen
		Monat 12: OR [95 % KI]: 20,02 [4,27; 93,94] p = 0,0001	Erheblicher Zusatznutzen
	≥ 40 %	Monat 3: OR [95 % KI]: 99,69 [15,75; 631,06] p < 0,0001	Erheblicher Zusatznutzen

Endpunkt ^a	Volanesorsen vs. Placebo Effektschätzer ^b [95 % KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen	
	Monat 6: OR [95 % KI]: 126,66 [13,13; N/A] p < 0,0001	Erheblicher Zusatznutzen	
	Monat 12: OR [95 % KI]: 36,35 [6,54; 201,92] p < 0,0001	Erheblicher Zusatznutzen	
	≥ 50 % Monat 3: OR [95 % KI]: 213,03 [20,67; N/A] p < 0,0001	Erheblicher Zusatznutzen	
	Monat 6: OR [95 % KI]: 106,91 [6,65; N/A] p = 0,0010	Erheblicher Zusatznutzen	
	Monat 12: OR [95 % KI]: 97,30 [8,34; N/A] p = 0,0003	Erheblicher Zusatznutzen	
	≥ 60 % Monat 3: OR [95 % KI]: 130,26 [14,11; N/A] p < 0,0001	Erheblicher Zusatznutzen	
	Monat 6: OR [95 % KI]: 108,33 [6,63; N/A] p = 0,0010	Erheblicher Zusatznutzen	
	Monat 12: OR [95 % KI]: 65,13 [3,86; N/A] p = 0,0038	Erheblicher Zusatznutzen	
	≥ 70 % Monat 3: OR [95 % KI]: 90,64 [6,18; N/A] p = 0,0010	Erheblicher Zusatznutzen	
	Monat 6: OR [95 % KI]: 59,41 [3,62; 976,01] p = 0,0042	Erheblicher Zusatznutzen	
	Monat 12: OR [95 % KI]: 29,30 [1,75; 489,56] p = 0,0187	Erheblicher Zusatznutzen	
	Häufigkeit behandlungsassoziierter unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden		
	<i>Patienten mit multiplen Ereignissen in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung</i>	OR [95 % KI]: 0,029 [0,001; 0,894] p = 0,0242	Beträchtlicher Zusatznutzen

Endpunkt ^a	Volanesorsen vs. Placebo Effektschätzer ^b [95 % KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen
LSM: <i>Least Square Mean</i> ; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; N/A: nicht anwendbar a: Es werden ausschließlich Endpunkte mit statistisch signifikanten Ergebnissen zu den jeweiligen Messzeitpunkten dargestellt. b: Je nach Angabe Differenz LSM oder OR. Für LSM zusätzliche Angabe des Hedges' g [95 % KI].		

Tabelle 4-140: Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte

Endpunkt	Volanesorsen vs. Placebo Effektschätzer [95 % KI], p-Wert	Auswirkung
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>	Placebo: n = 31 (93,9 %) Volanesorsen: n = 32 (97,0 %) RR [95 % KI]: 1,03 [0,93; 1,15] p = 0,5556	Keine Auswirkung
<i>Unerwünschte Ereignisse, die potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung stehen</i>	Placebo: n = 12 (36,4 %) Volanesorsen: n = 31 (93,9 %) RR [95 % KI]: 2,58 [1,63; 4,09] p < 0,0001	Ergänzend dargestellt
<i>Schwere unerwünschte Ereignisse</i>	Placebo: n = 3 (9,1 %) Volanesorsen: n = 5 (15,2 %) RR [95 % KI]: 1,67 [0,43; 6,41] p = 0,4575	Keine Auswirkung
<i>Schwere unerwünschte Ereignisse, die potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung stehen</i>	Placebo: n = 0 (0,0 %) Volanesorsen: n = 4 (12,1 %) RR [95 % KI]: 9,00 [0,50; 160,69] p = 0,1351	Ergänzend dargestellt
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i>	Placebo: n = 5 (15,2 %) Volanesorsen: n = 7 (21,2 %) RR [95 % KI]: 1,40 [0,49; 3,97] p = 0,5265	Keine Auswirkung
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung stehen</i>	Placebo: n = 0 (0,0 %) Volanesorsen: n = 2 (6,1 %) RR [95 % KI]: 5,00 [0,25; 100,26] p = 0,2928	Ergänzend dargestellt
<i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten</i>	Placebo: n = 0 (0,0 %) Volanesorsen: n = 9 (27,3 %) RR [95 % KI]: 19,00 [1,15; 313,45] p = 0,0395	Geringe Auswirkung

Endpunkt	Volanesorsen vs. Placebo Effektschätzer [95 % KI], p-Wert	Auswirkung
<i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten und potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung stehen</i>	Placebo: n = 0 (0,0 %) Volanesorsen: n = 9 (27,3 %) RR [95 % KI]: 19,00 [1,15; 313,45] p = 0,0395	Ergänzend dargestellt
<i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten</i>	Es traten keine Todesfälle in der Studie APPROACH oder dem weiteren Studienprogramm mit Volanesorsen auf.	Keine Auswirkung
<i>Thrombozytenzahl von < 50.000/mm³ (AESI)</i>	Placebo: n = 0 (0,0 %) Volanesorsen: n = 3 (9,4 %) RR [95 % KI]: 7,22 [0,39; 134,27] p = 0,1852	Keine Auswirkung
<i>Zweimaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von < 140.000/mm³ oder einmaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von < 100.000/mm³</i>	Placebo: 8 (24,2 %) Volanesorsen: n = 22 (68,8 %) RR [95 % KI]: 2,84 [1,49; 5,42] p = 0,0016	Ergänzend dargestellt
<i>Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle</i>	Placebo: 0 (0,0 %) Volanesorsen: 20 (60,6 %) RR [95 % KI]: 41,00 [2,58; 650,54] p = 0,0085	Ergänzend dargestellt
<i>Grippeähnliche Reaktionen</i>	Placebo: 0 (0,0 %) Volanesorsen: 2 (6,1 %) RR [95 % KI]: 5,00 [0,25; 100,26] p = 0,2928	Ergänzend dargestellt
<i>Blutungen</i>	Placebo: 4 (12,1 %) Volanesorsen: 16 (48,5 %) RR [95 % KI]: 4,00 [1,50; 10,70] p = 0,0057	Ergänzend dargestellt
RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall; AESI: <i>Adverse Event of Special Interest</i>		

Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens

Aufgrund der schwerwiegenden Symptome, Komplikationen und Langzeitfolgen von FCS und den vor Zulassung von Volanesorsen fehlenden Behandlungsmöglichkeiten besteht ein hoher medizinischer Bedarf für die Behandlung dieser schwerwiegenden und sehr seltenen genetisch bedingten Erkrankung. Für die Behandlung von Patienten mit FCS zeigt sich insgesamt ein Vorteil von Volanesorsen gegenüber dem Studienkomparator Placebo, der auf Basis des oben genannten Designs der Studie APPROACH als Best-Supportive-Care zu bezeichnen ist [4].

Der medizinische Zusatznutzen von Volanesorsen begründet sich durch die signifikanten und klinisch relevanten Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte in der Dimension Morbidität. Hier konnten insbesondere statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile in der Reduktion der Nüchtern-Triglyzeridwerte sowie der Reduktion der Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden bei Patienten mit multiplen Ereignissen in den letzten fünf Jahren vor Beginn der Studie festgestellt werden. Triglyzeride sind nicht nur ein wichtiges diagnostisches Merkmal, sondern auch Teil des klinischen Erscheinungsbildes von FCS. In der Fachliteratur und den Behandlungsempfehlungen wird allgemein anerkannt, dass die Senkung der Triglyzeridwerte im Blutplasma das vorrangige Ziel im Management von FCS-Patienten ist [6-19]. Die durch die stark erhöhten Triglyzeridwerte und die Chylomikronämie bedingten akuten Folgeerkrankungen sowie Langzeitkomplikationen [8, 20-24] beeinträchtigen in massiver Weise den Alltag betroffener FCS-Patienten [7, 18, 22, 23, 25-31]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass FCS-Patienten ein höheres Risiko einer akuten Pankreatitis haben als Patienten mit moderat erhöhten oder gar normalen Triglyzeridwerten [32]. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass mit höheren Triglyzeridwerten auch das Risiko für eine akute Pankreatitis [22, 25, 33-38] sowie das Ausmaß an Folgekomplikationen und die Sterblichkeit [18, 22, 24, 39] steigt. Diese Studien unterstreichen den Stellenwert, den die Reduktion der Triglyzeridwerte für die Behandlung von FCS-Patienten hat. Das Kollektiv von Patienten mit multiplen Ereignissen unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor Beginn der Studie weist im Vergleich zur Gesamtpopulation womöglich eine größere Wahrscheinlichkeit auf, im Krankheitsverlauf, aber auch im Verlauf der Studie ein weiteres Ereignis einer akuten Pankreatitis zu zeigen [5, 40]. Diese Patienten stellen daher eine spezifische Risikogruppe für wiederholt auftretende akute Pankreatitiden dar und sind deshalb von besonderer klinischer Relevanz, zumal eine permanente Schädigung der Bauchspeicheldrüse wie beispielsweise eine chronische Pankreatitis bereits durch einen einzelnen Pankreatitis-Schub ausgelöst werden kann [41-43]. Gemäß § 5 Absatz 7 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) besteht ein beträchtlicher Zusatznutzen, wenn eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV sowie insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine für den Patienten spürbare Linderung der Erkrankung vorliegt. Für die Nutzendimension Morbidität ergibt sich daher insgesamt ein beträchtlicher Zusatznutzen für Volanesorsen.

Für die Dimension gesundheitsbezogene Lebensqualität konnten keine Vorteile für Volanesorsen festgestellt werden, allerdings ist hier zu beachten, dass generische Fragebögen nicht unbedingt die für die betroffene Patientenpopulation relevante Problematik abbilden und dementsprechend unter Umständen auch nicht sensitiv genug sind, um eine therapiebedingte Verbesserung in dieser Dimension zu erfassen. Ergebnisse einer retrospektiven Analyse auf Basis von patientenberichteten Fragebögen konnten zeigen, dass die Behandlung mit Volanesorsen zu einer Verbesserung physischer, psychischer und kognitiver Symptome und damit verschiedener Aspekte der Lebensqualität von FCS-Patienten geführt hat. Darüber hinaus führte Volanesorsen auch zu einer Reduktion der Auswirkungen von FCS auf das persönliche, soziale und berufliche Leben dieser Patienten [45].

Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Volanesorsen wird als ausgewogen für die Behandlung von Patienten mit FCS bewertet. Die meisten unerwünschten Ereignisse waren von leichter oder moderater Ausprägung, und insgesamt konnte für die meisten Sicherheitsendpunkte keine Auswirkung durch die Therapie mit Volanesorsen festgestellt werden. Bei der Betrachtung statistisch signifikanter Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigte sich eine geringe Auswirkung bei den unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten. Aufgrund der Tatsache, dass diese Ereignisse teilweise auch von leichter und moderater Natur waren, werden unerwünschte Ereignisse, die zu Therapieabbrüchen führten, als insgesamt nichtschwerwiegende Nebenwirkungen eingeordnet. Des Weiteren wird neben den für die systemische Applikation von ASO bekannten, als Unverträglichkeiten eingeordneten Ereignissen „Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle“ als wesentlicher Sicherheitsaspekt das Auftreten von Thrombozytopenien festgestellt, für das entsprechende AESI wird jedoch keine Auswirkung identifiziert. Darüber hinaus konnte kein statistisch signifikanter Unterschied bei unerwünschten Ereignissen einer Blutung zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden, und es kam zu keinen starken oder schweren Blutungen. Außerdem weisen FCS-Patienten erhebliche asymptotische Schwankungen in ihrer Thrombozytenzahl auf [48] und könnten daher allein auf Basis ihrer Erkrankung einem höheren Risiko einer Thrombozytopenie ausgesetzt sein [47]. Es gab keine Todesfälle in den mit Volanesorsen durchgeführten Studien. Insgesamt zeigt Volanesorsen ein ausgewogenes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil auf. Der zentrale Sicherheitsaspekt einer Thrombozytopenie ist reversibel und kann durch die Implementierung des von der EMA und der Europäischen Kommission genehmigten Risk-Management-Plans [47] kontrolliert werden [5, 46].

In der Gesamtschau handelt es sich bei Volanesorsen um ein wirksames Arzneimittel, das klinisch relevante Verbesserungen auf Ebene patientenrelevanter Endpunkte der Dimension Morbidität mit beträchtlichem Zusatznutzen zeigt. Darüber hinaus weist Volanesorsen ein ausgewogenes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil auf. Die Ergebnisse aus der RCT-Studie COMPASS sowie aus der offenen, einarmigen Langzeitstudie APPROACH OLE unterstreichen die Langzeitwirksamkeit und Langzeitsicherheit von Volanesorsen. In Verbindung mit dem großen therapeutischen Bedarf bei der Behandlung des schwerwiegenden und sehr seltenen FCS begründet sich so eine positive Nutzen-Risiko-Bewertung. Insgesamt ist so schon zu dem jetzigen Zeitpunkt eine sichere Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Volanesorsen (Waylivra®) im Anwendungsgebiet FCS möglich, die positiven Effekte des zu bewertenden Arzneimittels bei der Behandlung von Patienten mit dieser schwerwiegenden Erkrankung, für deren Behandlung es bisher kein zugelassenes Arzneimittel gab, überwiegen deutlich. Daher wird der medizinische Zusatznutzen von Volanesorsen (Waylivra®) für Patienten mit FCS insgesamt als **beträchtlicher Zusatznutzen** bewertet.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-141: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit familiärem Chylomikronämiesyndrom (FCS)	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 wurde kein indirekter Vergleich 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.

Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

Begründung für die Vorlage weiterer Untersuchungen

Bei Volanesorsen handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V; der medizinische Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über

den medizinischen Nutzen und den medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Den Vorgaben des G-BA folgend basiert die Nutzenbewertung eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien.

Diesen Vorgaben entsprechend wird in dem hier vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung von Volanesorsen primär die pivotale Studie APPROACH dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1), eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Darüber hinaus werden ergänzend die supportiven Phase III-Studien COMPASS und APPROACH OLE beschrieben (siehe Abschnitt 4.3.2.3). Bei der Studie APPROACH OLE handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie, und die Studie COMPASS ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie im Parallelgruppendesign, bei der eine kleine Teilpopulation dem Anwendungsgebiet FCS entspricht.

Die supportive Phase II-Studie ISIS 304801-CS2 wurde in dem hier vorliegenden Dossier nicht dargestellt. Wie in Tabelle 4-10 und Tabelle 4-86 erläutert, war das primäre Ziel dieser Phase II-Studie die Evaluierung der Pharmakodynamik von Volanesorsen. Durchgeführt wurde diese 13-wöchige Studie mit Patienten mit schwerer oder unkontrollierter Hypertriglyzeridämie. Zusätzlich zu diesen 89 Patienten wurden drei Patienten mit FCS untersucht, die ausschließlich mit Volanesorsen behandelt wurden. Insgesamt liegt daher für die Studie ISIS 304801-CS2 eine geringe Zahl nicht kontrollierter FCS-Patienten vor, und das Einschlusskriterium E4 für das Studiendesign ist verletzt (Behandlungsdauer in den Studien von mindestens 24 Wochen, siehe auch Tabelle 4-3 und Tabelle 4-5).

Die supportiven Studien COMPASS und APPROACH OLE werden ergänzend in diesem Dossier dargestellt, da sie weitere Informationen zu Wirksamkeit und Sicherheit liefern. Im Fall der Studie APPROACH OLE sind dies Langzeitdaten, die über die 12-monatige pivotale Studie APPROACH hinausgehen. Diese Langzeitbewertung wird als relevant erachtet, da es sich bei Volanesorsen um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt.

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 angezeigt.

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 2005¹⁴, Molenberghs 2010¹⁵). 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 2006¹⁶) 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 2006¹⁷) 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

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die

¹⁴ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁵ 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.

¹⁶ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁷ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht angezeigt.

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).

Folgende Studien wurden in dem hier vorliegenden Dossier dargestellt:

Tabelle 4-142: Liste der dargestellten Studien

Bezeichnung	Studienberichte	Studienregistereinträge	Publikationen
APPROACH (CS6)	[62]	[77-81]	[5]
COMPASS (CS16)	[92]	[82-86]	Nicht zutreffend.
APPROACH OLE (CS7)	[93]	[87-91]	Nicht zutreffend.

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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. Akcea Therapeutics Ireland Ltd. (2019): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Waylivra 285 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. [Zugriff: 13.05.2019]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190503144371/anx_144371_de.pdf.
2. Akcea Therapeutics Ireland Ltd. (2019): Summary of Product Characteristics - Waylivra 285 mg solution for injection in pre-filled syringe. [Zugriff: 22.05.2019]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190503144371/anx_144371_en.pdf.
3. Akcea Therapeutics Ireland Ltd. (2019): Waylivra 285 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Mai 2019 [Zugriff: 24.06.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-265. [VERTRAULICH].
5. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, Alexander VJ, Digenio A, Williams KR, et al. (2019): Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *New England Journal of Medicine*; 381(6):531-42.
6. Brahm AJ, Hegele RA (2015): Chylomicronaemia - current diagnosis and future therapies. *Nature Reviews Endocrinology*; 11(6):352-62.

7. Burnett JR, Hooper AJ, Hegele RA (2017): GeneReviews® - Familial Lipoprotein Lipase Deficiency. [Zugriff: 25.09.2017]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1308/>.
8. Gotoda T, Shirai K, Ohta T, Kobayashi J, Yokoyama S, Oikawa S, et al. (2012): Diagnosis and Management of Type I and Type V Hyperlipoproteinemia. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*; 19(1):1-12.
9. Kassner U, Dippel M, Steinhagen-Thiessen E (2017): Schwere Hypertriglyceridämie. *Der Internist*; 58(8):866-76.
10. National Institutes of Health (NIH) (2015): Familial lipoprotein lipase deficiency. [Zugriff: 25.09.2017]. URL: <https://medlineplus.gov/ency/article/000408.htm>.
11. National Organization for Rare Disorders (NORD) (2015): Lipoprotein Lipase Deficiency (LPLD). [Zugriff: 25.09.2017]. URL: <https://rarediseases.org/physician-guide/lipoprotein-lipase-deficiency-lpld/>.
12. National Organization for Rare Disorders (NORD) (2016): Familial Lipoprotein Lipase Deficiency. [Zugriff: 25.09.2017]. URL: <https://rarediseases.org/rare-diseases/familial-lipoprotein-lipase-deficiency/>.
13. Stefanutti C, Julius U (2015): Treatment of primary hypertriglyceridemia states – General approach and the role of extracorporeal methods. *Atherosclerosis Supplements*; 18(Supplement C):85-94.
14. Viljoen A, Wierzbicki AS (2012): Diagnosis and treatment of severe hypertriglyceridemia. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*; 10(4):505-14.
15. NIHR Horizon Scanning Centre (2013): LCQ908 (Pradigastat) for familial chylomicronaemia syndrome – first line. [Zugriff: 25.09.2017]. URL: <http://www.io.nihr.ac.uk/topics/lcq908-pradigastat-for-familial-chylomicronaemia-syndrome-first-line/>.
16. NIHR HSRIC (2016): Volanesorsen for familial chylomicronemia syndrome – first line. [Zugriff: 25.09.2017]. URL: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/Volanesorsen-June16.pdf>.
17. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (2012): Fettstoffwechselstörungen. [Zugriff: 25.09.2017]. URL: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Fettstoffwechselstoerungen.pdf>.
18. Davidson M, Stevenson M, Hsieh A, Ahmad Z, Roeters van Lennep J, Crowson C, et al. (2018): The burden of familial chylomicronemia syndrome: Results from the global IN-FOCUS study. *Journal of Clinical Lipidology*; 12(4):898-907.e2.
19. Moulin P, Dufour R, Averna M, Arca M, Cefalù AB, Noto D, et al. (2018): Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis*; 275:265-72.
20. Valdivielso P, Ramírez-Bueno A, Ewald N (2014): Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *European Journal of Internal Medicine*; 25(8):689-94.
21. Symersky T, van Hoorn B, Masclee AA (2006): The outcome of a long-term follow-up of pancreatic function after recovery from acute pancreatitis. *JOP : Journal of the pancreas*; 7(4):447-53.
22. Nawaz H, Koutroumpakis E, Easler J, Slivka A, Whitcomb DC, Singh VP, et al. (2015): Elevated Serum Triglycerides are Independently Associated With Persistent

- Organ Failure in Acute Pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology*; 110(10):1497-503.
23. Gaudet D, Blom D, Bruckert E, Stroes E, Kastelein J, John K, et al. (2016): Acute Pancreatitis is Highly Prevalent and Complications can be Fatal in Patients with Familial Chylomicronemia: Results From a Survey of Lipidologist. *Journal of Clinical Lipidology*; 10(3):680-1.
 24. Zhang R, Deng L, Jin T, Zhu P, Shi N, Jiang K, et al. (2019): Hypertriglyceridaemia-associated acute pancreatitis: diagnosis and impact on severity. *HPB*; Epub ahead of print.
 25. Pedersen SB, Langsted A, Nordestgaard BG (2016): Nonfasting mild-to-moderate hypertriglyceridemia and risk of acute pancreatitis. *JAMA Internal Medicine*; 176(12):1834-42.
 26. Amin T, Poon LCY, Teoh TG, Moorthy K, Robinson S, Neary N, et al. (2015): Management of hypertriglyceridaemia-induced acute pancreatitis in pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*; 28(8):954-8.
 27. Tang SJ, Rodriguez-Frias E, Singh S, Mayo MJ, Jazrawi SF, Sreenarasimhaiah J, et al. (2010): Acute Pancreatitis During Pregnancy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*; 8(1):85-90.
 28. Chait A, Brunzell JD (1992): Chylomicronemia syndrome. *Advances in Internal Medicine*; 37:249-73.
 29. Ewald N, Hardt PD (2013): Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*; 19(42):7276-81.
 30. Rosenson RS, Shott S, Lu L, Tangney CC (2001): Hypertriglyceridemia and other factors associated with plasma viscosity. *The American Journal of Medicine*; 110(6):488-92.
 31. Davidson M, Stevenson M, Hsieh A, Ahmad Z, Crowson C, Witztum JL (2017): The burden of familial chylomicronemia syndrome: interim results from the IN-FOCUS study. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*; 15(5):415-23.
 32. Gaudet D, de Wal J, Tremblay K, Déry S, van Deventer S, Freidig A, et al. (2010): Review of the clinical development of alipogene tiparvovec gene therapy for lipoprotein lipase deficiency. *Atherosclerosis Supplements*; 11(1):55-60.
 33. Murphy MJ, Sheng X, MacDonald TM, Wei L (2013): Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *JAMA Internal Medicine*; 173(2):162-4.
 34. Rashid N, Sharma PP, Scott RD, Lin KJ, Toth PP (2016): Severe hypertriglyceridemia and factors associated with acute pancreatitis in an integrated health care system. *Journal of Clinical Lipidology*; 10(4):880-90.
 35. Sandhu S, Al-Sarraf A, Taraboanta C, Frohlich J, Francis GA (2011): Incidence of pancreatitis, secondary causes, and treatment of patients referred to a specialty lipid clinic with severe hypertriglyceridemia: a retrospective cohort study. *Lipids in Health and Disease*; 10(1):157.
 36. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, et al. (2012): Evaluation and Treatment of Hypertriglyceridemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 97(9):2969-89.
 37. Scherer J, Singh V, Pitchumoni CS, Yadav D (2014): Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *Journal of Clinical Gastroenterology*; 48(3):195-203.

38. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. (2016): 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European heart journal*; 37(39):2999-3058.
39. Pascual I, Sanahuja A, García N, Vázquez P, Moreno O, Tosca J, et al. (2019): Association of elevated serum triglyceride levels with a more severe course of acute pancreatitis: Cohort analysis of 1457 patients. *Pancreatology*; 19(5):623-9.
40. Whitcomb DC (2004): Mechanisms of Disease: advances in understanding the mechanisms leading to chronic pancreatitis. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*; 1(1):46-52.
41. Guda NM, Nøjgaard C (2015): Recurrent acute pancreatitis and progression to chronic pancreatitis. [Zugriff: 23.11.2017]. URL: <https://www.pancreapedia.org/reviews/recurrent-acute-pancreatitis-and-progression-to-chronic-pancreatitis>.
42. Nøjgaard C, Becker U, Matzen P, Andersen JR, Holst C, Bendtsen F (2011): Progression From Acute to Chronic Pancreatitis: Prognostic Factors, Mortality, and Natural Course. *Pancreas*; 40(8):1195-200.
43. Yadav D, O'Connell M, Papachristou GI (2012): Natural History Following the First Attack of Acute Pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology*; 107:1096–103.
44. Gelrud A, Williams KR, Hsieh A, Gwosdow AR, Gilstrap A, Brown A (2017): The burden of familial chylomicronemia syndrome from the patients' perspective. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*; 15(11):879-87.
45. Arca M, Hsieh A, Soran H, Rosenblit P, O'Dea L, Stevenson M (2018): The effect of volanesorsen treatment on the burden associated with familial chylomicronemia syndrome: the results of the ReFOCUS study. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*; 16(7):537-46.
46. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2019): Assessment report: Waylivra. [Zugriff: 22.05.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/waylivra-epar-public-assessment-report_en.pdf.
47. Akcea Therapeutics (2019): Risk Management Plan Volanesorsen (ISIS 304801). [VERTRAULICH].
48. Gaudet D, Baass A, Tremblay K, Brisson D, Laflamme N, Paquette M, et al. (2017): Natural History (up to 15 years) of Platelet Count in 84 Patients with Familial Hyperchylomicronemia Due to Lipoprotein Lipase Deficiency. *Journal of Clinical Lipidology*; 11(3):797-8.
49. European Commission (2019): COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 3.5.2019 granting a conditional marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Waylivra - volanesorsen", an orphan medicinal product for human use. [Zugriff: 13.05.2019]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190503144371/dec_144371_en.pdf.
50. Brunzell JD, Deeb SS (2001): Familial lipoprotein lipase deficiency, apo CII deficiency and hepatic lipase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, NY: McGraw-Hill; 2789-816.

51. Blom DJ, O'Dea L, Digenio A, Alexander VJ, Karwatowska-Prokopczuk E, Williams KR, et al. (2018): Characterizing familial chylomicronemia syndrome: Baseline data of the APPROACH study. *Journal of Clinical Lipidology*; 12(5):1234-43.e5.
52. Williams L, Rhodes KS, Karmally W, Welstead LA, Alexander L, Sutton L (2018): Familial chylomicronemia syndrome: Bringing to life dietary recommendations throughout the life span. *Journal of Clinical Lipidology*; 12(4):908-19.
53. Blom DJ (2010): Hypertriglyceridaemia: Aetiology, Complications and Management. *Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa*; 15(1):11-7.
54. Brisson D, Méthot J, Tremblay K, Tremblay M, Perron P, Gaudet D (2010): Comparison of the efficacy of fibrates on hypertriglyceridemic phenotypes with different genetic and clinical characteristics. *Pharmacogenetics and Genomics*; 20(12):742-47.
55. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. [Zugriff: 05.12.2017]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
56. Christian JB, Arondekar B, Buysman EK, Jacobson TA, Snipes RG, Horwitz RI (2014): Determining Triglyceride Reductions Needed for Clinical Impact in Severe Hypertriglyceridemia. *The American Journal of Medicine*; 127(1):36-44.e1.
57. Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA (2007): Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *Canadian Medical Association Journal*; 176(8):1113-20.
58. Tremblay K, Méthot J, Brisson D, Gaudet D (2011): Etiology and risk of lactescent plasma and severe hypertriglyceridemia. *Journal of Clinical Lipidology*; 5(1):37-44.
59. Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RC (1985): Acute pancreatitis: a lethal disease of increasing incidence. *Gut*; 26(7):724-9.
60. Gan SI, Edwards AL, Symonds CJ, Beck PL (2006): Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: A case-based review. *World Journal of Gastroenterology*; 12(44):7197-202.
61. Khokhar AS, Seidner DL (2004): The Pathophysiology of Pancreatitis. *Nutrition in Clinical Practice*; 19(1):5-15.
62. Ionis Pharmaceuticals, Inc. (2017): Volanesorsen (ISIS 304801). ISIS 304801-CS6. The APPROACH study report. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of ISIS 304801 administered subcutaneously to patients with familial chylomicronemia syndrome (FCS). [VERTRAULICH].
63. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. (2013): Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*; 62(1):102-11.
64. Vlada AC, Schmit B, Perry A, Trevino JG, Behrns KE, Hughes SJ (2013): Failure to follow evidence-based best practice guidelines in the treatment of severe acute pancreatitis. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*; 15(10):822-7.
65. Yadav D, Pitchumoni CS (2003): Issues in Hyperlipidemic Pancreatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*; 36(1):53-62.
66. Warshaw AL, Bellini CA, Lesser PB (1975): Inhibition of Serum and Urine Amylase Activity in Pancreatitis with Hyperlipemia. *Annals of Surgery*; 182(1):72-5.
67. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sitagliptin/Metformin.

- [Zugriff: 06.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4132/2016-12-15_AM-RL-XII_Sitagliptin_Metformin_D-246_TrG.pdf.
68. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ixekizumab. [Zugriff: 06.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4526/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_TrG.pdf.
69. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerFO - Wirkstoff: Siltuximab. [Zugriff: 18.06.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-546/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>.
70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Siltuximab. [Zugriff: 18.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3021/2014-12-04_AM-RL-XII_Siltuximab_2014-06-15-D-119_TrG.pdf.
71. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerFO: Wirkstoff: Teduglutid. [Zugriff: 18.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-633/2014-12-01_Nutzenbewertung%20G-BA_Teduglutid.pdf.
72. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dasabuvir [Zugriff: 18.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3277/2015-07-16_AM-RL-XII_Dasabuvir_2015-02-01-D-152_TrG.pdf.
73. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2015): Dasabuvir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 18.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-757/2015-04-29_Nutzenbewertung-IQWiG_Dasabuvir.pdf.
74. Maruish ME, (Ed.) (2011): Determining Important Differences in Scores. In: User's manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd ed). Lincoln (RI): QualityMetric Incorporated; 169-77.
75. Optum Patient Insights (2019): [VERTRAULICH].
76. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse). [Zugriff: 24.07.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4527/2017-08-17_AM-RL-XII_Secukinumab_D-276_TrG.pdf.
77. Ionis Pharmaceuticals, Inc., Akcea Therapeutics (2014): ISIS 304801-CS6 - The APPROACH Study: A Study of Volanesorsen (Formerly IONIS-APOCIIIIRx) in

- Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome - clinicaltrials.gov (NCT02211209). [Zugriff: 07.06.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211209>
78. Ionis Pharmaceuticals, Inc. (2014): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of ISIS 304801 Administered Subcutaneously to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS) - EU-CTR (2014-002421-35). [Zugriff: 07.06.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002421-35
79. Ionis Pharmaceuticals, Inc. (2014): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of ISIS 304801 Administered Subcutaneously to Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS) - WHO-ICTRP (NCT02211209). [Zugriff: 07.06.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02211209>
80. Ionis Pharmaceuticals, Inc. (2014): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of ISIS 304801 Administered Subcutaneously to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS) - WHO-ICTRP (EUCTR2014-002421-35-GB). [Zugriff: 07.06.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002421-35
81. Ionis Pharmaceuticals, Inc. (2014): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of ISIS 304801 Administered Subcutaneously to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS) - PharmNet.Bund (2014-002421-35). [Zugriff: 07.06.2019]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>
82. Ionis Pharmaceuticals, Inc., Akcea Therapeutics (2015): ISIS 304801-CS16 - The COMPASS Study: A Study of Volanesorsen (Formally ISIS-APOCIIRx) in Patients With Hypertriglyceridemia - clinicaltrials.gov (NCT02300233). [Zugriff: 07.06.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02300233>
83. Ionis Pharmaceuticals, Inc. (2015): ISIS-304801-CS16 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of ISIS 304801 Administered Subcutaneously to Patients with Hypertriglyceridemia - EU-CTR (2014-003434-93). [Zugriff: 07.06.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003434-93
84. Ionis Pharmaceuticals, Inc. (2014): The COMPASS Study: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of ISIS 304801 Administered Subcutaneously to Patients With Hypertriglyceridemia - WHO-ICTRP (NCT02300233). [Zugriff: 07.06.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02300233>
85. Ionis Pharmaceuticals, Inc. (2014): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of ISIS 304801 Administered Subcutaneously to Patients with Hypertriglyceridemia - The COMPASS Study - WHO-ICTRP (EUCTR2014-003434-93-DE). [Zugriff: 07.06.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003434-93
86. Ionis Pharmaceuticals, Inc. (2015): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of ISIS 304801 Administered Subcutaneously to Patients with Hypertriglyceridemia - PharmNet.Bund (2014-003434-93). [Zugriff: 07.06.2019]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>
87. Ionis Pharmaceuticals, Inc., Akcea Therapeutics (2015): ISIS 304801-CS7 - The Approach Open Label Study: A Study of Volanesorsen (Formerly IONIS-APOCIIRx) in Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome -

- clinicaltrials.gov (NCT02658175). [Zugriff: 07.06.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02658175>
88. Akcea Therapeutics (2016): ISIS304801-CS7 - An Open-Label Study of Volanesorsen Administered Subcutaneously to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS) - EU-CTR (2015-003755-21). [Zugriff: 07.06.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003755-21
89. Ionis Pharmaceuticals, Inc. (2016): ISIS 304801-CS7 The APPROACH Open Label Study Volanesorsen (ISIS 304801) An Open-Label Study of Volanesorsen Administered Subcutaneously to Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS) - WHO-ICTRP (NCT02658175). [Zugriff: 07.06.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02658175>
90. Akcea Therapeutics (2016): An Open-Label Study of Volanesorsen Administered Subcutaneously to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS) - WHO-ICTRP (EUCTR2015-003755-21-GB). [Zugriff: 07.06.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003755-21
91. Akcea Therapeutics (2016): An Open-Label Study of Volanesorsen Administered Subcutaneously to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS) - PharmNet.Bund (2015-003755-21). [Zugriff: 07.06.2019]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>
92. Ionis Pharmaceuticals, Inc. (2017): Volanesorsen (ISIS 304801). ISIS 304801-CS16. The COMPASS study. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ISIS 304801 administered subcutaneously to patients with hypertriglyceridemia. [VERTRAULICH].
93. Ionis Pharmaceuticals, Inc. (2017): Volanesorsen (ISIS 304801). ISIS 304801-CS7. The APPROACH open-label study report. Interim. An open-label study of Volanesorsen administered subcutaneously to patients with familial chylomicronemia syndrome (FCS). [VERTRAULICH].
94. Bortz J, Schuster C (2010): Hypothesentesten. In: Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler (7 Auflage). Springer-Verlag; 97-116.

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 ¹⁸] – 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

¹⁸ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Tabelle 4-143: Dokumentation der Suchstrategie für RCT-Studien mit Volanesorsen (Waylivra®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FCS in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.06.2019	
Zeitsegment	Embase 1974 to 2019 June 06	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp volanesorsen/	98
2	Waylivra.mp.	1
3	volanesorsen.mp.	101
4	volanesorsen sodium.mp.	1
5	ISIS-304801.mp.	24
6	IONIS-304801.mp.	0
7	ISIS-APOCIII*.mp.	8
8	IONIS-APOCIII*.mp.	3
9	apoC-III ASO.mp.	5
10	APOCIIIrx ASO.mp.	0
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	115
12	random*.tw.	1.415.288
13	placebo*.mp.	432.746
14	double-blind*.tw.	198.275
15	12 or 13 or 14	1.662.444
16	11 and 15	46

Die Suche in EMBASE ergab 46 Treffer. Davon entsprach kein Treffer den in Tabelle 4-3 definierten Einschlusskriterien.

¹⁹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Tabelle 4-144: Dokumentation der Suchstrategie für RCT-Studien mit Volanesorsen (Waylivra®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FCS in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.06.2019	
Zeitsegment	Ovid MEDLINE(R) 1946 to May Week 5 2019, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print June 06, 2019, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to June 04, 2019, Ovid MEDLINE(R) Daily Update June 04, 2019	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁰] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Waylivra.mp.	0
2	volanesorsen.mp.	24
3	volanesorsen sodium.mp.	1
4	ISIS-304801.mp.	12
5	IONIS-304801.mp.	0
6	ISIS-APOCIII*.mp.	2
7	IONIS-APOCIII*.mp.	2
8	apoC-III ASO.mp.	2
9	APOCIII Rx ASO.mp.	0
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	29
11	randomized controlled trial.pt.	483.223
12	randomized.mp.	789.089
13	placebo.mp.	204.655
14	11 or 12 or 13	849.748
15	10 and 14	8

Die Suche in MEDLINE ergab 8 Treffer. Davon entsprach kein Treffer den in Tabelle 4-3 definierten Einschlusskriterien.

²⁰ 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.

Tabelle 4-145: Dokumentation der Suchstrategie für RCT-Studien mit Volanesorsen (Waylivra®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FCS in Cochrane

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Cochrane Register of Studies/ Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (https://crso.cochrane.org/)	
Datum der Suche	07.06.2019	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Waylivra	0
2	volanesorsen	31
3	volanesorsen sodium	2
4	ISIS-304801	10
5	IONIS-304801	0
6	ISIS-APOCIII*	5
7	IONIS-APOCIII*	3
8	apoC-III ASO	0
9	APOCIIIIRx ASO	0
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	40

Die Suche in Cochrane ergab 40 Treffer. Davon entsprach kein Treffer den in Tabelle 4-3 definierten Einschlusskriterien.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Eine Suche nach RCT-Studien für indirekte Vergleiche wurde nicht durchgeführt.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Eine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien wurde nicht durchgeführt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-146: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Volanesorsen (Waylivra®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FCS in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.06.2019	
Zeitsegment	Embase 1974 to 2019 June 06	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp volanesorsen/	98
2	Waylivra.mp.	1
3	volanesorsen.mp.	101
4	volanesorsen sodium.mp.	1
5	ISIS-304801.mp.	24
6	IONIS-304801.mp.	0
7	ISIS-APOCIII*.mp.	8
8	IONIS-APOCIII*.mp.	3
9	apoC-III ASO.mp.	5
10	APOCIIIrx ASO.mp.	0
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	115

Die Suche in EMBASE ergab 115 Treffer. Davon entsprach kein Treffer den in Tabelle 4-5 definierten Einschlusskriterien.

²¹ 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.

Tabelle 4-147: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Volanesorsen (Waylivra®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FCS in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.06.2019	
Zeitsegment	Ovid MEDLINE(R) 1946 to May Week 5 2019, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print June 06, 2019, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to June 04, 2019, Ovid MEDLINE(R) Daily Update June 04, 2019	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Waylivra.mp.	0
2	volanesorsen.mp.	24
3	volanesorsen sodium.mp.	1
4	ISIS-304801.mp.	12
5	IONIS-304801.mp.	0
6	ISIS-APOCIII*.mp.	2
7	IONIS-APOCIII*.mp.	2
8	apoC-III ASO.mp.	2
9	APOCIII Rx ASO.mp.	0
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	29

Die Suche in MEDLINE ergab 29 Treffer. Davon entsprach kein Treffer den in Tabelle 4-5 definierten Einschlusskriterien.

²² 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.

Tabelle 4-148: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Volanesorsen (Waylivra®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FCS in Cochrane

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Cochrane Register of Studies/ Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (https://crso.cochrane.org/)	
Datum der Suche	07.06.2019	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Waylivra	0
2	volanesorsen	31
3	volanesorsen sodium	2
4	ISIS-304801	10
5	IONIS-304801	0
6	ISIS-APOCIII*	5
7	IONIS-APOCIII*	3
8	apoC-III ASO	0
9	APOCIIIIRx ASO	0
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	40

Die Suche in Cochrane ergab 40 Treffer. Davon entsprach kein Treffer den in Tabelle 4-5 definierten Einschlusskriterien.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-149: Dokumentation der Suchstrategie für RCT-Studien mit Volanesorsen (Waylivra®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FCS in [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

Studienregister	clinicaltrials.gov (Expert Search)
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	07.06.2019
Suchstrategie	Waylivra OR volanesorsen OR "volanesorsen sodium" OR ISIS-304801 OR ISIS304801 OR "ISIS 304801" OR IONIS-304801 OR IONIS304801 OR "IONIS 304801" OR ISIS-APOCIII OR ISISAPOCIII or "ISIS APOCIII" OR IONIS-APOCIII OR IONISAPOCIII OR "IONIS APOCIII" OR ISIS-APOCIII-Rx OR ISISAPOCIII-Rx OR "ISIS APOCIII-Rx" OR IONIS-APOCIII-Rx OR IONISAPOCIII-Rx OR "IONIS APOCIII-Rx" OR "apoC-III ASO" OR "APOCIIRx ASO"
Treffer	11

Die Suche in [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ergab 11 Treffer. Unter den Treffern befand sich auch die relevante pivotale RCT-Studie APPROACH (NCT02211209), die im Abschnitt 4.3.1.2 beschrieben wird. Die übrigen Treffer erfüllen nicht die in Tabelle 4-3 aufgelisteten Einschlusskriterien.

Tabelle 4-150: Dokumentation der Suchstrategie für RCT-Studien mit Volanesorsen (Waylivra®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FCS in dem *EU Clinical Trials Register*

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	07.06.2019
Suchstrategie	Waylivra OR volanesorsen OR "volanesorsen sodium" OR ISIS-304801 OR ISIS304801 OR "ISIS 304801" OR IONIS-304801 OR IONIS304801 OR "IONIS 304801" OR ISIS-APOCIII OR ISISAPOCIII or "ISIS APOCIII" OR IONIS-APOCIII OR IONISAPOCIII OR "IONIS APOCIII" OR ISIS-APOCIII-Rx OR ISISAPOCIII-Rx OR "ISIS APOCIII-Rx" OR IONIS-APOCIII-Rx OR IONISAPOCIII-Rx OR "IONIS APOCIII-Rx" OR "apoC-III ASO" OR "APOCIIRx ASO"
Treffer	4

Die Suche in dem *EU Clinical Trials Register* ergab 4 Treffer. Unter den Treffern befand sich auch die relevante pivotale RCT-Studie APPROACH (*EudraCT Number* 2014-002421-35), die im Abschnitt 4.3.1.2 beschrieben wird. Die übrigen Treffer erfüllen nicht die in Tabelle 4-3 aufgelisteten Einschlusskriterien.

Tabelle 4-151: Dokumentation der Suchstrategie für RCT-Studien mit Volanesorsen (Waylivra®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FCS mittels der *WHO International Clinical Trials Registry Platform*

Studienregister	WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.06.2019
Suchstrategie	Waylivra OR volanesorsen OR "volanesorsen sodium" OR ISIS-304801 OR ISIS304801 OR "ISIS 304801" OR IONIS-304801 OR IONIS304801 OR "IONIS 304801" OR ISIS-APOCIII OR ISISAPOCIII or "ISIS APOCIII" OR IONIS-APOCIII OR IONISAPOCIII OR "IONIS APOCIII" OR ISIS-APOCIII-Rx OR ISISAPOCIII-Rx OR "ISIS APOCIII-Rx" OR IONIS-APOCIII-Rx OR IONISAPOCIII-Rx OR "IONIS APOCIII-Rx" OR "apoC-III ASO" OR "APOCIIRx ASO"
Treffer	28 Treffer zu 14 Studien

Die Suche mittels der *WHO International Clinical Trials Registry Platform* ergab 28 Treffer zu 14 Studien. Unter den Treffern befand sich auch die relevante pivotale RCT-Studie APPROACH (NCT02211209, *EudraCT Number* 2014-002421-35-GB), die im Abschnitt 4.3.1.2 beschrieben wird. Die übrigen Treffer erfüllen nicht die in Tabelle 4-3 aufgelisteten Einschlusskriterien.

Tabelle 4-152: Dokumentation der Suchstrategie für RCT-Studien mit Volanesorsen (Waylivra®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FCS in PharmNet.Bund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	07.06.2019
Suchstrategie	Waylivra [Active substance] ODER Waylivra [Textfelder] ODER volanesorsen [Active substance] ODER volanesorsen [Textfelder] ODER ISIS-304801 [Active substance] ODER ISIS-304801 [Textfelder]
Treffer	4

Die Suche in PharmNet.Bund ergab 4 Treffer. Die Suche nach anderen Produktnamen und deren Variationen ergab keine zusätzlichen Treffer. Unter den Treffern befand sich auch die relevante pivotale RCT-Studie APPROACH (2014-002421-35), die im Abschnitt 4.3.1.2 beschrieben wird. Die übrigen Treffer erfüllen nicht die in Tabelle 4-3 aufgelisteten Einschlusskriterien.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Eine Suche nach RCT-Studien für indirekte Vergleiche wurde nicht durchgeführt.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Eine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien wurde nicht durchgeführt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-153: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Volanesorsen (Waylivra®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FCS in clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov (Expert Search)
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	07.06.2019
Suchstrategie	Waylivra OR volanesorsen OR "volanesorsen sodium" OR ISIS-304801 OR ISIS304801 OR "ISIS 304801" OR IONIS-304801 OR IONIS304801 OR "IONIS 304801" OR ISIS-APOCIII OR ISISAPOCIII or "ISIS APOCIII" OR IONIS-APOCIII OR IONISAPOCIII OR "IONIS APOCIII" OR ISIS-APOCIII-Rx OR ISISAPOCIII-Rx OR "ISIS APOCIII-Rx" OR IONIS-APOCIII-Rx OR IONISAPOCIII-Rx OR "IONIS APOCIII-Rx" OR "apoC-III ASO" OR "APOCIIIrx ASO"

Treffer	11
----------------	----

Die Suche in clinicaltrials.gov ergab 11 Treffer. Unter den Treffern befanden sich auch die Studien COMPASS (NCT02300233) und APPROACH OLE (NCT02658175), die im Abschnitt 4.3.2.3 beschrieben werden. Die pivotale RCT-Studie APPROACH (NCT02211209) wurde bereits bei der Suche nach RCT-Studien identifiziert (siehe Tabelle 4-149) und ist dementsprechend in Abschnitt 4.3.1.2 beschrieben. Die übrigen Treffer erfüllen nicht die in Tabelle 4-5 aufgelisteten Einschlusskriterien.

Tabelle 4-154: Dokumentation der Suchstrategie für RCT-Studien mit Volanesorsen (Waylivra®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FCS in dem *EU Clinical Trials Register*

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	07.06.2019
Suchstrategie	Waylivra OR volanesorsen OR "volanesorsen sodium" OR ISIS-304801 OR ISIS304801 OR "ISIS 304801" OR IONIS-304801 OR IONIS304801 OR "IONIS 304801" OR ISIS-APOCIII OR ISISAPOCIII or "ISIS APOCIII" OR IONIS-APOCIII OR IONISAPOCIII OR "IONIS APOCIII" OR ISIS-APOCIII-Rx OR ISISAPOCIII-Rx OR "ISIS APOCIII-Rx" OR IONIS-APOCIII-Rx OR IONISAPOCIII-Rx OR "IONIS APOCIII-Rx" OR "apoC-III ASO" OR "APOCIIIrx ASO"
Treffer	4

Die Suche in dem *EU Clinical Trials Register* ergab 4 Treffer. Unter den Treffern befanden sich auch die Studien COMPASS (*EudraCT Number* 2014-003434-93) und APPROACH OLE (*EudraCT Number* 2015-003755-21), die im Abschnitt 4.3.2.3 beschrieben werden. Die Studie APPROACH (*EudraCT Number* 2014-002421-35) wurde bereits bei der Suche nach RCT-Studien identifiziert (siehe Tabelle 4-150) und ist dementsprechend in Abschnitt 4.3.1.2 beschrieben. Die übrigen Treffer erfüllen nicht die in Tabelle 4-5 aufgelisteten Einschlusskriterien.

Tabelle 4-155: Dokumentation der Suchstrategie für RCT-Studien mit Volanesorsen (Waylivra®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FCS mittels der *WHO International Clinical Trials Registry Platform*

Studienregister	WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.06.2019

Suchstrategie	Waylivra OR volanesorsen OR "volanesorsen sodium" OR ISIS-304801 OR ISIS304801 OR "ISIS 304801" OR IONIS-304801 OR IONIS304801 OR "IONIS 304801" OR ISIS-APOCIII OR ISISAPOCIII or "ISIS APOCIII" OR IONIS-APOCIII OR IONISAPOCIII OR "IONIS APOCIII" OR ISIS-APOCIII-Rx OR ISISAPOCIII-Rx OR "ISIS APOCIII-Rx" OR IONIS-APOCIII-Rx OR IONISAPOCIII-Rx OR "IONIS APOCIII-Rx" OR "apoC-III ASO" OR "APOCIII _{Rx} ASO"
Treffer	28 Treffer zu 14 Studien

Die Suche mittels der *WHO International Clinical Trials Registry Platform* ergab 28 Treffer zu 14 Studien. Unter den Treffern befanden sich auch die Studien COMPASS (NCT02300233, *EudraCT Number* 2014-003434-93-DE) und APPROACH OLE (NCT02658175, *EudraCT Number* 2015-003755-21-GB), die im Abschnitt 4.3.2.3 beschrieben werden. Die Studie APPROACH (NCT02211209, *EudraCT Number* 2014-002421-35-GB) wurde bereits bei der Suche nach RCT-Studien identifiziert (siehe Tabelle 4-151) und ist dementsprechend in Abschnitt 4.3.1.2 beschrieben. Die übrigen Treffer erfüllen nicht die in Tabelle 4-5 aufgelisteten Einschlusskriterien.

Tabelle 4-156: Dokumentation der Suchstrategie für RCT-Studien mit Volanesorsen (Waylivra®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FCS in PharmNet.Bund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	07.06.2019
Suchstrategie	Waylivra [Active substance] ODER Waylivra [Textfelder] ODER volanesorsen [Active substance] ODER volanesorsen [Textfelder] ODER ISIS-304801 [Active substance] ODER ISIS-304801 [Textfelder]
Treffer	4

Die Suche in PharmNet.Bund ergab 4 Treffer. Die Suche in PharmNet.Bund ergab 4 Treffer. Die Suche nach anderen Produktnamen und deren Variationen ergab keine zusätzlichen Treffer. Unter den Treffern befanden sich auch die Studien COMPASS (2014-003434-93) und APPROACH OLE (2015-003755-21), die im Abschnitt 4.3.2.3 beschrieben werden. Die Studie APPROACH (2014-002421-35) wurde bereits bei der Suche nach RCT-Studien identifiziert (siehe Tabelle 4-152) und ist dementsprechend in Abschnitt 4.3.1.2 beschrieben. Die übrigen Treffer erfüllen nicht die in Tabelle 4-5 aufgelisteten Einschlusskriterien.

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

Tabelle 4-157: Liste der bei der Suche nach RCT-Studien (Anhang 4-A1) identifizierten, aber nach Sichtung des Volltextes ausgeschlossenen Treffer (siehe Tabelle 4-4)

Nr.	Titel	Ausschlussgrund
1	Pechlaner R, Tsimikas S, Yin X, Willeit P, Baig F, Santer P, et al. (2017): Very-Low-Density Lipoprotein-Associated Apolipoproteins Predict Cardiovascular Events and Are Lowered by Inhibition of APOC-III. Journal of the American College of Cardiology; 69(7):789-800.	A4

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Eine Suche nach RCT-Studien für indirekte Vergleiche wurde nicht durchgeführt.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Eine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien wurde nicht durchgeführt.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-158: Liste der bei der Suche nach weiteren Untersuchungen (Anhang 4-A4) identifizierten, aber nach Sichtung des Volltextes ausgeschlossenen Treffer (siehe Tabelle 4-6)

Nr.	Titel	Ausschlussgrund
1	Pechlaner R, Tsimikas S, Yin X, Willeit P, Baig F, Santer P, et al. (2017): Very-Low-Density Lipoprotein-Associated Apolipoproteins Predict Cardiovascular Events and Are Lowered by Inhibition of APOC-III. Journal of the American College of Cardiology; 69(7):789-800.	A4

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 4-159: Suche in Studienregistern nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Liste der ausgeschlossenen Studien

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
<i>clinicaltrials.gov</i>			
1	Volanesorsen Early Access Program for Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS)	NCT03544060	A4
2	A Study to Evaluate the Effect of Volanesorsen on Cardiac Repolarization Conducted in Healthy Volunteers	NCT02910635	A1
3	The Approach Open Label Study: A Study of Volanesorsen (Formerly IONIS-APOCIIIIRx) in Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome	NCT02658175	A4
4	Efficacy, Safety and Tolerability of ISIS 304801 in People With Partial Lipodystrophy With an Open-Label Extension	NCT02639286	A1
5	Safety, Tolerability, PK, and Pharmacodynamics (PD) of IONIS APOCIII-LRx in Healthy Volunteers With Elevated Triglycerides	NCT02900027	A1, A2
6	The BROADEN Study: A Study of Volanesorsen (Formerly ISIS-APOCIIIIRx) in Patients With Familial Partial Lipodystrophy	NCT02527343	A1
7	The COMPASS Study: A Study of Volanesorsen (Formally ISIS-APOCIIIIRx) in Patients With Hypertriglyceridemia	NCT02300233	A1
8	The APPROACH Study: A Study of Volanesorsen (Formerly IONIS-APOCIIIIRx) in Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome	NCT02211209	<i>Eingeschlossen und in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.</i>
9	Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Study of ISIS ApoC-III Rx in Hypertriglyceridemia	NCT01529424	A1, A4
10	Mechanistic Study of ISIS ISIS-APOCIIIIRX in Type 2 Diabetes	NCT01647308	A1
11	Study of ISIS 678354 (AKCEA-APOCIII-LRx) in Patients With Hypertriglyceridemia and Established Cardiovascular Disease (CVD)	NCT03385239	A1, A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
EU Clinical Trials Register (EU-CTR)			
12	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, with an Open Label Extension, Phase 2/3 Study of ISIS 304801 Administered Subcutaneously to Patients with Familial Partial Lipodystrophy	2015-000493-35	A1
13	An Open-Label Study of Volanesorsen Administered Subcutaneously to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS)	2015-003755-21	A4
14	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of ISIS 304801 Administered Subcutaneously to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS)	2014-002421-35	<i>Eingeschlossen und in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.</i>
15	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of ISIS 304801 Administered Subcutaneously to Patients with Hypertriglyceridemia	2014-003434-93	A1
WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)			
16	Volanesorsen Early Access Program for Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS)	NCT03544060	A4
17	A Study to Evaluate the Effect of Volanesorsen on Cardiac Repolarization Conducted in Healthy Volunteers	NCT02910635	A1
18	Safety, Tolerability, PK, and Pharmacodynamics (PD) of IONIS APOCIII-LRx in Healthy Volunteers With Elevated Triglycerides	NCT02900027	A1, A2
19	An open-label clinical trial of volanesorsen in patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS)	EUCTR2015-003755-21-GB	A4
20	The Approach Open Label Study: A Study of Volanesorsen (Formerly IONIS-APOCIIIIRx) in Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome	NCT02658175	A4
21	Efficacy, Safety and Tolerability of ISIS 304801 in People With Partial Lipodystrophy With an Open-Label Extension	NCT02639286	A1
22	The BROADEN Study: A Study of Volanesorsen (Formerly ISIS-APOCIIIIRx) in Patients With Familial Partial Lipodystrophy	NCT02527343	A1
23	Study of ISIS 304801 versus placebo Administered Subcutaneously to Patients with Partial Lipodystrophy	EUCTR2015-000493-35-DE	A1
24	Study of ISIS 304801 versus placebo Administered Subcutaneously to Patients with Hypertriglyceridemia	EUCTR2014-003434-93-DE	A1
25	The COMPASS Study: A Study of Volanesorsen (Formally ISIS-APOCIIIIRx) in Patients With Hypertriglyceridemia	NCT02300233	A1
26	The APPROACH Study: A Study of Volanesorsen (Formerly IONIS-APOCIIIIRx) in Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome	NCT02211209	<i>Eingeschlossen und in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.</i>
27	A controlled clinical trial of ISIS 304801 in patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS)	EUCTR2014-002421-35-GB	<i>Eingeschlossen und in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.</i>
28	Mechanistic Study of ISIS ISIS-APOCIIIIRX in Type 2 Diabetes	NCT01647308	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
29	Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Study of ISIS ApoC-III Rx in Hypertriglyceridemia	NCT01529424	A1, A4
PharmNet.Bund			
30	An Open-Label Study of Volanesorsen Administered Subcutaneously to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS) - 2015-003755-21 - 4041347	2015-003755-21	A4
31	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, with an Open Label Extension, Phase 2/3 Study of ISIS 304801 Administered Subcutaneously to Patients with Familial Partial Lipodystrophy - 2015-000493-35 - 4040857	2015-000493-35	A1
32	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of ISIS 304801 Administered Subcutaneously to Patients with Hypertriglyceridemia - 2014-003434-93 - 4040309	2014-003434-93	A1
33	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of ISIS 304801 Administered Subcutaneously to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS) - 2014-002421-35 - 4040037	2014-002421-35	<i>Eingeschlossen und in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.</i>

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Eine Suche nach RCT-Studien für indirekte Vergleiche wurde nicht durchgeführt.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Eine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien wurde nicht durchgeführt.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-160: Suche in Studienregistern nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Liste der ausgeschlossenen Studien

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1	Volanesorsen Early Access Program for Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS)	NCT03544060	A4
2	A Study to Evaluate the Effect of Volanesorsen on Cardiac Repolarization Conducted in Healthy Volunteers	NCT02910635	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
3	The Approach Open Label Study: A Study of Volanesorsen (Formerly IONIS-APOCIIIIRx) in Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome	NCT02658175	<i>Eingeschlossen und in Abschnitt 4.3.2 dargestellt.</i>
4	Efficacy, Safety and Tolerability of ISIS 304801 in People With Partial Lipodystrophy With an Open-Label Extension	NCT02639286	A1
5	Safety, Tolerability, PK, and Pharmacodynamics (PD) of IONIS APOCIII-LRx in Healthy Volunteers With Elevated Triglycerides	NCT02900027	A1, A2
6	The BROADEN Study: A Study of Volanesorsen (Formerly ISIS-APOCIIIIRx) in Patients With Familial Partial Lipodystrophy	NCT02527343	A1
7	The COMPASS Study: A Study of Volanesorsen (Formally ISIS-APOCIIIIRx) in Patients With Hypertriglyceridemia	NCT02300233	<i>Eingeschlossen und in Abschnitt 4.3.2 dargestellt.</i>
8	The APPROACH Study: A Study of Volanesorsen (Formerly IONIS-APOCIIIIRx) in Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome	NCT02211209	<i>Eingeschlossen und in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.</i>
9	Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Study of ISIS ApoC-III Rx in Hypertriglyceridemia	NCT01529424	A1, A4
10	Mechanistic Study of ISIS ISIS-APOCIIIIRX in Type 2 Diabetes	NCT01647308	A1
11	Study of ISIS 678354 (AKCEA-APOCIII-LRx) in Patients With Hypertriglyceridemia and Established Cardiovascular Disease (CVD)	NCT03385239	A1, A2
EU Clinical Trials Register (EU-CTR)			
12	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, with an Open Label Extension, Phase 2/3 Study of ISIS 304801 Administered Subcutaneously to Patients with Familial Partial Lipodystrophy	2015-000493-35	A1
13	An Open-Label Study of Volanesorsen Administered Subcutaneously to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS)	2015-003755-21	<i>Eingeschlossen und in Abschnitt 4.3.2 dargestellt.</i>
14	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of ISIS 304801 Administered Subcutaneously to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS)	2014-002421-35	<i>Eingeschlossen und in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.</i>
15	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of ISIS 304801 Administered Subcutaneously to Patients with Hypertriglyceridemia	2014-003434-93	<i>Eingeschlossen und in Abschnitt 4.3.2 dargestellt.</i>
WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)			
16	Volanesorsen Early Access Program for Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS)	NCT03544060	A4
17	A Study to Evaluate the Effect of Volanesorsen on Cardiac Repolarization Conducted in Healthy Volunteers	NCT02910635	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
18	Safety, Tolerability, PK, and Pharmacodynamics (PD) of IONIS APOCIII-LRx in Healthy Volunteers With Elevated Triglycerides	NCT02900027	A1, A2
19	An open-label clinical trial of volanesorsen in patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS)	EUCTR2015-003755-21-GB	<i>Eingeschlossen und in Abschnitt 4.3.2 dargestellt.</i>
20	The Approach Open Label Study: A Study of Volanesorsen (Formerly IONIS-APOCIIIIRx) in Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome	NCT02658175	<i>Eingeschlossen und in Abschnitt 4.3.2 dargestellt.</i>
21	Efficacy, Safety and Tolerability of ISIS 304801 in People With Partial Lipodystrophy With an Open-Label Extension	NCT02639286	A1
22	The BROADEN Study: A Study of Volanesorsen (Formerly ISIS-APOCIIIIRx) in Patients With Familial Partial Lipodystrophy	NCT02527343	A1
23	Study of ISIS 304801 versus placebo Administered Subcutaneously to Patients with Partial Lipodystrophy	EUCTR2015-000493-35-DE	A1
24	Study of ISIS 304801 versus placebo Administered Subcutaneously to Patients with Hypertriglyceridemia	EUCTR2014-003434-93-DE	<i>Eingeschlossen und in Abschnitt 4.3.2 dargestellt.</i>
25	The COMPASS Study: A Study of Volanesorsen (Formally ISIS-APOCIIIIRx) in Patients With Hypertriglyceridemia	NCT02300233	<i>Eingeschlossen und in Abschnitt 4.3.2 dargestellt.</i>
26	The APPROACH Study: A Study of Volanesorsen (Formerly IONIS-APOCIIIIRx) in Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome	NCT02211209	<i>Eingeschlossen und in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.</i>
27	A controlled clinical trial of ISIS 304801 in patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS)	EUCTR2014-002421-35-GB	<i>Eingeschlossen und in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.</i>
28	Mechanistic Study of ISIS ISIS-APOCIIIIRX in Type 2 Diabetes	NCT01647308	A1
29	Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Study of ISIS ApoC-III Rx in Hypertriglyceridemia	NCT01529424	A1, A4
PharmNet.Bund			
30	An Open-Label Study of Volanesorsen Administered Subcutaneously to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS) - 2015-003755-21 - 4041347	2015-003755-21	<i>Eingeschlossen und in Abschnitt 4.3.2 dargestellt.</i>
31	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, with an Open Label Extension, Phase 2/3 Study of ISIS 304801 Administered Subcutaneously to Patients with Familial Partial Lipodystrophy - 2015-000493-35 - 4040857	2015-000493-35	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
32	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of ISIS 304801 Administered Subcutaneously to Patients with Hypertriglyceridemia - 2014-003434-93 - 4040309	2014-003434-93	<i>Eingeschlossen und in Abschnitt 4.3.2 dargestellt.</i>
33	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of ISIS 304801 Administered Subcutaneously to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS) - 2014-002421-35 - 4040037	2014-002421-35	<i>Eingeschlossen und in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.</i>

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 4-161 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 4-161 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-161 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie APPROACH

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das primäre Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit von Volanesorsen (300 mg Volanesorsen-Natrium einmal wöchentlich) im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte vom Basiswert bis Monat 3 bei Patienten mit familiärem Chylomikronämiesyndrom (FCS) zu bewerten.</p> <p>Sekundäre und explorative Ziele dieser Studie zielten auf die Beurteilung der Wirksamkeit von Volanesorsen im Vergleich zu Placebo ab auf Basis weiterer Lipidparameter, patientenberichteter abdominaler Schmerzen und unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden sowie auf Basis von Hepatosplenomegalien, der Lebensqualität und weiterer Symptome wie eruptiver Xanthome und retinaler Lipämie.</p> <p>Ein weiteres Ziel war die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Volanesorsen.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Doppelt verblindete, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Phase III-Studie</p> <p>Einer bis zu acht Wochen dauernden Phase des Screenings und der Stabilisierung der Diät folgte die Behandlungsphase von 52 Wochen sowie eine Nachbeobachtung von 13 Wochen.</p> <p>Das Zuteilungsverhältnis lag bei 1:1 (Placebo:Volanesorsen). Von 67 Patienten wurden 34 auf die Behandlung mit Placebo und 33 auf die Behandlung mit Volanesorsen verteilt. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach einer Krankengeschichte von Pankreatitiden sowie nach der Einnahme von Fibraten und/oder von ärztlich verschriebenen Omega-3-Fettsäuren. Dabei war eine Krankengeschichte von Pankreatitiden definiert als dokumentierte Diagnose einer akuten Pankreatitis oder als eine Hospitalisierung aufgrund schwerer abdominaler Schmerzen, die mit einer akuten Pankreatitis konsistent waren und für die keine alternative Diagnose erstellt wurde.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1 vom 13.10.2014:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verlängerung der Behandlungsphase von sechs auf zwölf Monate - Ausweitung der Aufnahme von Patienten mit einer Krankengeschichte von akuten Pankreatitiden von mindestens 36 auf 50 Patienten (72 %), um die Studienpopulation mit solchen Patienten anzureichern - Einfügen einer Stratifizierung von Patienten nach einer Krankengeschichte von Pankreatitiden anstelle einer Stratifizierung nach einer vorherigen Glybera®-Behandlung - Modifizierung statistischer Methoden für den Umgang mit fehlenden Daten und für die primäre Analyse - Hinzufügen einer Beschreibung der geplanten Erhebung und Analyse von Reaktionen an der Injektionsstelle - Entfernen des Ausschlusskriteriums, das auf Ergebnissen des Screenings von Echokardiogrammen beruht - Hinzufügen von Fundusfotografien, um Prozeduren zu studieren, die eine bessere Bewertung der Anwesenheit oder Abwesenheit einer retinalen Lipämie ermöglichen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amendment 2 vom 20.11.2015:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aktualisierung der ungefähren erwarteten Anzahl der Patienten, die in die Studie aufgenommen werden (ungefähr 60 Patienten) - Aktualisierung des Zeitpunktes für die Erhebung der Post-Heparin-Proben (von 15 auf zehn Minuten), um diesen Parameter an den Validierungstest für die Messung der LPL-Aktivität anzupassen - Ergänzung der Regel für die Überwachung der Thrombozytenzahl, um eine häufigere Überwachung zu erlauben, wenn dies angebracht ist - Bereitstellung einer Anleitung für die Prüfarzte mit FCS-Studienpatienten, die gleichzeitig einen Diabetes mellitus vom Typ 2 haben: Bereitstellung von spezifischen Regeln zur Überwachung der Glukose für Patienten, die mit Insulin oder oralen antidiabetischen Medikamenten behandelt werden; Einschluss einer Definition für eine dokumentierte schwerwiegende Hypoglykämie sowie Definition von Regeln zur Überwachung der Sicherheit; Einfügung spezifischer Regeln zur Überwachung in das Protokoll für hypoglykämische Ereignisse - Modifizierung des Abschnitts über statistische Methoden, um die Integrität der Randomisierung zu erhalten und um die statistischen Methoden klarzustellen in Übereinstimmung mit Anforderungen der Regulierungsbehörde <p>Amendment 3 vom 01.12.2015:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aktualisierung der ungefähren erwarteten Anzahl der Patienten, die in die Studie aufgenommen werden (ungefähr 70 Patienten) <p>Amendment 4 vom 19.04.2016:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Revision der Anforderungen an die Kontrazeption, um auszudrücken, dass Enthaltung nur akzeptabel ist, wenn sie im Einklang mit dem bevorzugten oder üblichen Lebensstil des Patienten ist - Hinzufügen von hämatologischen Blutentnahmen in Woche 12, 16, 22, 25, 29, 35, 41, 47 und 51 für eine häufigere Bewertung der Thrombozytenzahl - Bereitstellung einer Anleitung darüber, dass das Fasten wenn möglich nicht länger als zwölf Stunden dauern soll - Hinzufügen, dass eine häufigere Überwachung der Thrombozytenzahl erlaubt ist, soweit dies durch den medizinischen Monitor des Sponsors und in Absprache mit dem Prüfarzt bestimmt wird <p>Amendment 5 vom 05.05.2016:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ergänzung, dass jeder Fall einer Thrombozytenzählung von $\leq 50.000/\text{mm}^3$ beschleunigt an den Sponsor gemeldet wird - Ergänzung bezüglich der Häufigkeit von Messungen der Thrombozytenzahl nach einer Dosisunterbrechung und nachfolgenden Weiterbehandlung - Ergänzung, dass jedes nicht berichtete Ergebnis einer Messung der Thrombozytenzahl erneut überprüft werden und bestimmt werden muss, ob ein Stoppkriterium erreicht wurde, bevor die Dosierung fortgesetzt werden kann <p>Urgent Safety Measures Letter vom 27.05.2016:</p> <p>Nach zwei Verdachtsfällen einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung (<i>Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction</i>, SUSAR) bezüglich einer stark erniedrigten Thrombozytenzahl wurden akute Sicherheitsmaßnahmen implementiert, um sicherzustellen, dass eine fallende Thrombozytenzahl schnell identifiziert und die Dosierung</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>sofort unterbrochen wird, falls das Stoppkriterium erreicht wird oder falls vorhergesagt wurde, dass die Thrombozytenwerte vor der nächsten Dosierung das Stoppkriterium erreichen werden. Diese Maßnahmen beinhalteten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eine sofortige Unterbrechung der Dosierung bei jedem Patienten, für den kein Ergebnis einer Thrombozytenzählung innerhalb von zwei Wochen vor diesem Schreiben vorliegt (d.h., es liegt kein Ergebnis einer Thrombozytenzählung seit dem 13.05.2016 vor) - Erhöhung der Häufigkeit der Überwachung auf alle zwei Wochen - Anforderung, dass der Prüfarzt die Thrombozytenzahl eines Patienten innerhalb von zwei Wochen überprüfen muss, bevor er die Erlaubnis gibt, die Dosierung des Patienten fortzusetzen - Der Schwellenwert für eine Unterbrechung der Dosierung wird von 50.000/mm³ auf 75.000/mm³ erhöht - Reduktion der Dosierungsfrequenz auf alle zwei Wochen, falls die Thrombozytenzahl < 100.000/mm³ ist <p>Amendment 6 vom 06.06.2016:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ergänzung, dass die hämatologischen Blutentnahmen so erfolgen, dass die Thrombozytenzahl alle zwei Wochen während der Behandlungsphase und der ersten sechs Wochen nach der letzten Dosierung gemessen wird - Ergänzung, dass der Prüfarzt im Falle einer nicht berichteten Thrombozytenzahl innerhalb von 14 Tagen nach dem letzten Wert den Patienten kontaktiert, um die Behandlung zu unterbrechen, bis ein dementsprechender Wert vorliegt und überprüft wurde - Ergänzung, dass alle Werte für die Thrombozytenzahl umgehend vom Prüfarzt begutachtet werden müssen, um sicherzustellen, dass das Stopp-Kriterium nicht erreicht wurde, und um zu bestimmen, ob eine mögliche Reduktion in der Thrombozytenzahl dafürspricht, dass der Patient den Schwellenwert für eine Unterbrechung der Dosierung von 75.000/mm³ erreichen könnte - Erhöhung des Schwellenwertes für eine Unterbrechung der Dosierung von 50.000/mm³ auf 75.000/mm³; Ergänzung, dass die Behandlung wiederaufgenommen werden kann, wenn die Thrombozytenzahl auf 100.000/mm³ ansteigt, allerdings mit einer reduzierten Häufigkeit von 300 mg Volanesorsen-Natrium alle zwei Wochen oder einer Dosismenge von 150 mg Volanesorsen-Natrium pro Woche, und nur, wenn der medizinische Monitor des Sponsors dies bewilligt - Ergänzung, dass im Falle einer Thrombozytenzahl von weniger als 25.000/mm³ oder von weniger als 50.000/mm³, wenn der Patient eine reduzierte Dosierung von 300 mg Volanesorsen-Natrium alle zwei Wochen oder 150 mg Volanesorsen-Natrium wöchentlich erhält, die Dosierung permanent unterbrochen wird. Die Thrombozytenzahl wird dann täglich überwacht, bis es zu einer Verbesserung bei zwei aufeinanderfolgenden Werten kommt, danach Überwachung alle 2–3 Tage, bis die Thrombozytenzahl stabil ist. - Ergänzung, dass die Gabe von Steroiden bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl von weniger als 25.000/mm³ empfohlen wird; entsprechende Leitlinien zur Behandlung mit Steroiden <p>Safety Update Letter vom 28.06.2016:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hinweis, dass eine zweite Wiederaufnahme der Behandlung nach einer erniedrigten Thrombozytenzahl nicht vom medizinischen Monitor des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sponsors unterstützt wird</p> <p>- Hinweis, dass nach einem Studienabbruch oder nach Abbruch der Nachbehandlungsphase die Überwachung der Thrombozytenzahl für die ersten sechs Wochen nach der letzten Dosierung erfolgen sollte; ist die Messung stabil (nach Bestimmung für mindestens drei aufeinanderfolgende Werte durch den medizinischen Monitor des Sponsors und Werte > 100.000/mm³), sollte die nächste Messung mit einem Abstand von mindestens sechs Wochen erfolgen, so dass der Patient für insgesamt mindestens zwölf Wochen nach Abbruch der Behandlung überwacht wird</p> <p>Amendment 7 (Frankreich) vom 29.06.2016:</p> <p>- Nach Empfehlungen der Nationalen Agentur für die Sicherheit von Arzneimitteln und Gesundheitsprodukten in Frankreich (<i>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé</i>, ANSM) wird die Behandlung mit der Studienmedikation abgebrochen bei Patienten, deren Thrombozytenzahl unter 50.000/mm³ statt wie bisher unter 25.000/mm³ lag</p> <p>- Ergänzung, dass eine zweite Wiederaufnahme der Behandlung nach einer Thrombozytenzahl unter 75.000/mm³ nicht zugelassen ist</p> <p>- Ergänzung, dass nach einem Studienabbruch oder nach Abbruch der Studie die Überwachung der Thrombozytenzahl für die ersten sechs Wochen nach der letzten Dosierung erfolgen sollte; die nächste Messung sollte mit einem Abstand von mindestens sechs Wochen erfolgen, so dass der Patient für insgesamt mindestens zwölf Wochen nach Abbruch der Behandlung überwacht wird</p> <p>Amendment 8 (Frankreich) vom 03.08.2016:</p> <p>- Nach Empfehlungen der Nationalen Agentur für die Sicherheit von Arzneimitteln und Gesundheitsprodukten in Frankreich (<i>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé</i>, ANSM):</p> <p>- Ergänzung eines Kriteriums für die Behandlungsunterbrechung: Teilnahme des Patienten an der Studie muss abgebrochen werden, wenn eine Abnahme der Thrombozytenzahl von größer oder gleich 50 % zwischen zwei aufeinanderfolgenden Messungen beobachtet wird, unabhängig von der Thrombozytenzahl</p> <p>- Ergänzung der Ausschlusskriterien: Patienten, die bereits eine Thrombozytopenie hatten</p> <p>- Modifizierung des Abschnitts zur statistischen Analyse: Klarstellung, dass der Endpunkt zum Zeitpunkt Monat zwölf für einige Patienten auch eine Messung zum Zeitpunkt Woche 50 anstatt Woche 51 beinhalten kann; <i>Full Analysis Set</i> (FAS)-Population berücksichtigt nur die Patienten, die randomisiert und behandelt wurden</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schriftliche informierte Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, sowie alle gesetzlich erforderlichen Autorisierungen 2. Alter ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt der informierten Einwilligung 3. Krankengeschichte einer Chylomikronämie, die nachgewiesen ist durch die Dokumentation eines trüben Serums (cremige oberste Schicht nach Ultrazentrifugation der Nüchtern-Blutprobe) oder Dokumentation eines Nüchtern-Triglyzeridwertes von ≥ 880 mg/dL (10 mmol/L)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>4. Diagnose von FCS (Typ 1-Hyperlipoproteinämie) durch Dokumentation von mindestens einem der folgenden Merkmale:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Bestätigung einer bekannten Funktionsverlustmutation (homozygot, <i>compound</i> heterozygot oder doppelt heterozygot) von Typ-1-auslösenden Genen (wie <i>LPL</i>, <i>APOC2</i>, <i>GHIHBP1</i> oder <i>LMF1</i>) b. LPL-Aktivität im Post-Heparinplasma, die ≤ 20 % des normalen Wertes ist <p>5. Nüchtern-Triglyzeridwerte von ≥ 750 mg/dL (8,4 mmol/L) beim Screening. Falls der Nüchtern-Triglyzeridwert < 750 mg/dL war, konnten bis zu zwei zusätzliche Tests durchgeführt werden, um dieses Kriterium zu erfüllen.</p> <p>6. Krankengeschichte einer Pankreatitis (definiert als dokumentierte Diagnose einer akuten Pankreatitis oder als eine Hospitalisierung aufgrund schwerer abdominaler Schmerzen, die mit einer akuten Pankreatitis konsistent waren und für die keine alternative Diagnose erstellt wurde). Patienten ohne eine dokumentierte Krankengeschichte einer Pankreatitis waren ebenfalls befähigt, an der Studie teilzunehmen, die Aufnahme dieser Patienten war jedoch auf 28 % beschränkt (d.h. ≤ 20 der geplanten 70 Patienten).</p> <p>7. Willens, eine Diät von ≤ 20 g Fett pro Tag während der Studie zu befolgen</p> <p>8. Entsprechen eines der folgenden Kriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Frauen: nicht schwanger und nicht stillend; sterilisiert durch operativen Eingriff (z.B. Okklusion des Eileiters, Hysterektomie, beidseitige Salpingektomie, beidseitige Oophorektomie), postmenopausal (definiert als zwölfmonatige spontane Amenorrhoe in Frauen > 55 Jahren oder als zwölfmonatige spontane Amenorrhoe in Frauen ≤ 55 Jahren, bei denen keine medizinische Ursache vorliegt und bei denen der Spiegel des follikelstimulierenden Hormons im postmenopausalen Wertebereich liegt), enthaltsam*, oder der Patient benutzt, falls in einer sexuellen Beziehung mit einem zeugungsfähigen Partner, ein akzeptables Kontrazeptivum (hormonelles Kontrazeptivum, intrauterines Kontrazeptivum/Intrauterinpressare oder Kombination von zwei Barrieremethoden (Kombination eines Kondoms oder Femidoms mit Diaphragma, Verhütungsschwamm oder Portiokappe) zusammen mit spermizidhaltigem Schaum/Gel/Film/Creme/Zäpfchen) von der Zeit der Unterzeichnung der informierten Einwilligung bis 13 Wochen nach der letzten Dosierung. b. Männer: sterilisiert durch operativen Eingriff, enthaltsam*, oder der Patient benutzt, falls in einer sexuellen Beziehung mit einer zeugungsfähigen Frau, ein akzeptables Kontrazeptivum (Kondom zusammen mit spermizidhaltigem Schaum/Gel/Film/Creme/Zäpfchen) von der Zeit der Unterzeichnung der informierten Einwilligung bis 13 Wochen nach der letzten Dosierung. <p>*Enthaltsamkeit war nur akzeptabel, wenn diese im Einklang mit dem bevorzugten oder üblichen Lebensstil des Patienten war. Eine periodische Enthaltsamkeit (z.B. nach Kalender, Eisprung, symptothermaler Methode, nach Eisprung), Erklärung einer Enthaltsamkeit für die Dauer der Studie und <i>Coitus interruptus</i> wurden nicht als Verhütungsmethoden akzeptiert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diabetes mellitus mit einem der folgenden Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> a. neu diagnostiziert innerhalb von zwölf Wochen des Screenings b. Glykohämoglobin (HbA1c) \geq 9,0 % beim Screening c. kürzliche Änderung der anti-diabetischen pharmakologischen Therapie (Veränderung der Dosierung oder Hinzunahme eines weiteren Medikaments innerhalb von zwölf Wochen des Screenings [Ausnahme: \pm 10 Einheiten Insulin]) d. voraussichtliche Notwendigkeit zur Änderung der Dosis oder der Art der Medikation während der Behandlungsphase der Studie (Ausnahme: \pm 10 Einheiten Insulin) e. derzeitige Einnahme von <i>Glucagon-like peptide 1</i> (GLP-1)-Agonisten 2. Schwere Hypertriglyzeridämie mit anderer Ursache als FCS 3. Aktive Pankreatitis innerhalb von vier Wochen des Screenings 4. Krankengeschichte innerhalb von sechs Monaten des Screenings von akuter oder instabiler kardiologischer Ischämie (Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom, neu beginnende Angina, Schlaganfall, transiente ischämische Attacke oder instabile Herzinsuffizienz, die eine Veränderung der Medikation bedingt) oder größerer operativer Eingriff innerhalb von drei Monaten des Screenings 5. Einer der folgenden Laborparameter beim Screening: <ol style="list-style-type: none"> a. Leber: <ul style="list-style-type: none"> - totales Bilirubin $>$ obere Grenze des Normalwertes (ULN), es sei denn, es besteht bereits eine Diagnose eines dokumentierten Gilbert-(Meulengracht)-Syndroms, wobei in diesem Fall der totale Bilirubinwert \leq 3 mg/dL gewesen sein muss - Alanin-Aminotransferase (ALT) $>$ 2,0 \times ULN - Aspartat-Aminotransferase (AST) $>$ 2,0 \times ULN b. Niere: <ul style="list-style-type: none"> - persistierend positiv (zwei von drei aufeinanderfolgenden Tests \geq 1+) für Protein auf Urinteststreifen. Im Falle eines positiven Tests konnte die Befähigung zur Studienteilnahme durch eine quantitative Messung der totalen Proteinmenge im Urin von $<$ 500 mg/24 Stunden bestätigt werden. - persistierend positiv (zwei von drei hintereinander folgenden Tests \geq positive Spuren) für Blut auf Urinteststreifen. Im Falle eines positiven Tests konnte die Befähigung zur Studienteilnahme durch eine mikroskopische Untersuchung des Urins mit \leq 5 Erythrozyten pro Gesichtsfeld bei 400-facher Vergrößerung bestätigt werden. - geschätzte Kreatinin-Clearance berechnet nach der Cockcroft-Gault-Formel von $<$ 50 mL/min (<i>Modification of Diet in Renal Disease</i> [MDRD]- oder <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>-Formeln konnten anstelle der Cockcroft-Gault-Formel zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate [GFR] bei Patienten mit geringem Körpergewicht und nach Diskussion mit dem medizinischen Monitor des Sponsors genutzt werden) c. Herz-Troponin I $>$ ULN beim Screening

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>d. LDL-C > 130 mg/dL beim Screening</p> <p>e. alle weiteren Abnormitäten bei Laboruntersuchungen, die nach Meinung des Prüfarztes oder des Sponsors den Patienten ungeeignet für den Studieneinschluss gemacht hätten</p> <p>6. Unkontrollierter Bluthochdruck (Blutdruck > 160/100 mm Hg)</p> <p>7. Krankengeschichte einer hämorrhagischen Diathese oder Koagulopathie oder klinisch signifikante Abnormitäten von Gerinnungsfaktoren beim Screening</p> <p>8. Krankengeschichte eines Herzversagens mit einem <i>New York Heart Association</i>-Wertes größer als Klasse II</p> <p>9. Aktive Infektion, die eine systemische antivirale oder antimikrobielle Therapie erforderlich macht, die nicht vor Beginn des ersten Studientages abgeschlossen war</p> <p>10. Bekannte Krankengeschichte oder positiver Test für das humane Immundefizienz-Virus, Hepatitis C oder chronische Hepatitis B</p> <p>11. Maligne Erkrankung innerhalb von fünf Jahren, mit der Ausnahme eines erfolgreich behandelten Basalzellkarzinoms oder Plattenepithelkarzinoms der Haut oder eines in situ-Karzinoms des Gebärmutterhalses</p> <p>12. Behandlung mit einem anderen experimentellen Medikament, einem Biologikum oder einem Medizinprodukt innerhalb von 1 Monat des Screenings oder innerhalb von fünf Halbwertszeiten des experimentellen Produkts, je nachdem, welcher Zeitraum länger war</p> <p>13. Nicht willens, die Anforderungen an den Lebensstil einzuhalten (akzeptable Methoden zur Verhütung; Fasten von mindestens zehn Stunden und vorzugsweise nicht mehr als zwölf Stunden vor Entnahme einer Nüchtern-Blutprobe; Einhaltung einer Diät von ≤ 20 g Fett pro Tag während der Studie; kein Alkoholkonsum)</p> <p>14. Einnahme folgender Mittel:</p> <p>a. Statine, Omega-3-Fettsäuren (verschreibungspflichtig und nicht verschreibungspflichtig) oder Fibrate, es sei denn, es besteht eine stabile Dosierung für mindestens drei Monate vor dem Screening und das Behandlungsschema wird voraussichtlich während der Behandlungsphase der Studie konstant bleiben. Patienten, die nicht verschreibungspflichtige Omega-3-Fettsäuren einnehmen, sollten möglichst bei demselben Produkt während der gesamten Studie bleiben.</p> <p>b. Nicotinsäure oder Derivate der Nicotinsäure innerhalb von vier Wochen vor dem Screening</p> <p>c. systemische Kortikosteroide oder anabole Steroide innerhalb von sechs Wochen vor dem Screening, es sei denn, dies ist vom medizinischen Monitor des Sponsors zugelassen</p> <p>d. atypische antipsychotische Medikation (z.B. Olanzapin oder Clozapin), es sei denn, es liegt eine stabile Dosierung für mindestens drei Monate vor dem Screening vor und Dosierung und Behandlungsschema sind voraussichtlich während der gesamten Studiendauer stabil</p> <p>e. antihypertensive Medikation, es sei denn, es liegt eine stabile Dosierung für mindestens vier Wochen vor dem Screening vor und Dosierung und Behandlungsschema sind voraussichtlich während der gesamten Behandlungsdauer konstant</p> <p>f. Gentherapie mit Glybera[®] innerhalb von zwei Jahren vor dem</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Screening</p> <ul style="list-style-type: none"> g. orale Antikoagulanzen (z.B. Warfarin, Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban), es sei denn, es liegt eine stabile Dosierung für mindestens vier Wochen vor dem Screening vor und es werden regelmäßige klinische Untersuchungen durchgeführt h. Tamoxifen, Östrogene oder Progestine, es sei denn, es liegt eine stabile Dosierung für mindestens vier Monate vor dem Screening vor und Dosierung und Behandlungsschema sind voraussichtlich während der gesamten Behandlungsdauer konstant i. Plasmapherese innerhalb von vier Wochen vor dem Screening oder geplant während der Studie j. vorherige Exposition von Volanesorsen k. jede weitere Medikation, es sei denn, diese ist für mindestens vier Wochen vor dem Screening stabil (gelegentlicher oder intermittierender Gebrauch von nicht verschreibungspflichtigen Medikamenten erlaubt nach Rücksprache mit dem Prüfarzt) <p>15. Blutspende zwischen 50 und 499 mL innerhalb von 30 Tagen des Screenings oder bei > 499 mL innerhalb von 60 Tagen des Screenings</p> <p>16. Bekannte Hypersensitivität gegenüber einem der Hilfsstoffe der Studienmedikation (Volanesorsen oder Placebo)</p> <p>17. Jeder andere Zustand, der nach Meinung des Prüfarztes oder des Sponsors einen Patienten für die Studienteilnahme ungeeignet gemacht hätte oder die Studienteilnahme oder den Studienabschluss des Patienten behindert hätten</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische Studie, die in 40 Studienzentren in zwölf Ländern durchgeführt wurde: USA (12), Spanien (5), UK (4), Kanada (4), Frankreich (3), Italien (3), Deutschland (2), Israel (2), Brasilien (2), Niederlande (1), Ungarn (1), Südafrika (1). Die Studie wurde unter der Leitung von Daniel Gaudet, MD, PhD durchgeführt.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Patienten wurden auf eine von zwei Behandlungsgruppen randomisiert:</p> <p>Placebo-Gruppe: Placebo verabreicht als subkutane Injektion (1,5 mL), einmal wöchentlich, Woche 1–52, möglichst am gleichen Wochentag; Selbstverabreichung nach angemessenem Training des Patienten oder der pflegenden Person möglich</p> <p>Volanesorsen-Gruppe: Volanesorsen verabreicht als subkutane Injektion (1,5 mL, 300 mg Volanesorsen-Natrium), einmal wöchentlich, Woche 1–52, möglichst am gleichen Wochentag; Selbstverabreichung nach angemessenem Training des Patienten oder der pflegenden Person möglich</p> <p>Eine Unterbrechung der Dosierung und/oder eine Dosisreduktion bzw. eine Reduktion der Dosierungsfrequenz konnten aus Gründen der Sicherheit und/oder Verträglichkeit erlaubt sein, sollten aber vor dem Erreichen des Zeitpunkts der primären Analyse (Monat 3) nur vorgenommen werden, wenn dies absolut nötig war. Jede dieser Dosierungsanpassungen mussten vorher mit dem medizinischen Monitor der Studie diskutiert und von diesem genehmigt sein. Bis zu zwei Dosisanpassungen waren erlaubt. Patienten konnten eine Unterbrechung der Dosierung aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder einer zu niedrigen Thrombozytenzahl dem Studienprotokoll entsprechend und</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		nach Beratung mit dem medizinischen Monitor der Studie einlegen.
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 Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte vom Basiswert bis Monat 3, wobei der Wert für Monat 3 definiert war als Durchschnittswert der Messungen in Woche 12 (Tag 78) und Woche 13 (Tag 85) <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ansprechrate definiert als Anteil der Patienten, die Nüchtern-Triglyzeridwerte von < 750 mg/dL zum Zeitpunkt der primären Analyse (Monat 3) erreichen (Analyse für Teilmenge von Patienten mit einem Basis-Nüchtern-Triglyzeridwert \geq 750 mg/dL) - Prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte vom Basiswert bis Monat 6 - Prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte vom Basiswert bis Monat 12 - Durchschnitt der maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Behandlungsphase - Postprandiale Triglyzeridwerte gemessen als <i>Area Under the Curve</i> (AUC) über 0–96 Stunden vom Basiswert bis zu einer Messung während der Behandlungsphase (zwischen Woche 13 und Woche 19) - Ansprechrate definiert als Anteil der Patienten, die eine Reduktion der Nüchtern-Triglyzeridwerte um \geq 40 % vom Basiswert bis zum Zeitpunkt der primären Analyse (Monat 3) erreichen - Absolute Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte vom Basiswert bis zum Zeitpunkt der primären Analyse (Monat 3) - Häufigkeit der Kombination aus Episoden akuter Pankreatitiden und patientenberichteten abdominalen Schmerzes während der Behandlungsphase - Veränderung des Lebertolumens gemessen durch Magnetresonanztomographie vom Basiswert zu Woche 52 <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prozentuale Veränderung der Nüchternwerte für das Apolipoprotein B-48 (apoB-48) und Chylomikron-Triglyzeride vom Basiswert bis zum Zeitpunkt der primären Analyse (Monat 3) - Prozentuale Veränderung der postprandialen Werte für apoB-48 und Chylomikron-Triglyzeride - Prozentuale Veränderung der Nüchternwerte für Apolipoprotein C-III (totales apoC-III, HDL-apoC-III, VLDL-apoC-III) vom Basiswert bis zum Zeitpunkt der primären Analyse (Monat 3) - Prozentuale Veränderung weiterer Nüchternwerte für Lipide (non-HDL-C, apoB, HDL-C, apoA-1, VLDL-C, LDL-C) im Vergleich zum Basiswert - Veränderung und prozentuale Veränderung der Größe und Anzahl von Lipoproteinpartikeln im Vergleich zum Basiswert - Veränderung bei Lebensqualitätsfragebögen (<i>EuroQol-5 Dimension [EQ-5D] Questionnaire; Short Form (36) Health Survey [SF-36]</i>) im Vergleich zum Basiswert - Häufigkeit weiterer Symptome: eruptive Xanthome, retinale Lipämie - Veränderung der LPL-Masse und LPL-Aktivität (Post-Heparin) im

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Vergleich zum Basiswert</p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung postprandialer Glukose, Insulin, C-Peptid, Nüchtern-Blutglukose und HbA1c bei Patienten mit Diabetes mellitus vom Typ 2 - Ereignisrate unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden vor der ersten Dosierung (beinhaltet Ereignisse basierend auf Durchsicht der Krankengeschichte) im Vergleich zu behandlungsassoziierten Ereignissen <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl und prozentualer Anteil von Patienten, die unerwünschte Ereignisse (UE) berichten, darunter Ereignisse unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden und schwere kardiale Komplikationen (<i>Major Adverse Cardiovascular Events</i>, MACE), lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle (<i>Local Cutaneous Reaction at the Injection Site</i>, LCRIS), grippeähnliche Reaktionen (<i>Flu-Like Reactions</i>, FLR) und Reduktion der Thrombozytenzahl - Weitere Sicherheitsendpunkte (Veränderung bei Vitalzeichen und Gewicht im Vergleich zum Basiswert, Befunde körperlicher Untersuchungen, Veränderung bei klinischen Labortests (Serumchemie, Hämatologie, Koagulation, Urinanalyse) im Vergleich zum Basiswert, Befunde bei Echokardiographien, Ergebnisse einer 12-Kanal-Echokardiographie, Gebrauch erlaubter begleitender Medikamente, Veränderung von Magnetresonanztomographien im Vergleich zum Basiswert)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Zusätzlich zu den unter Item 3b beschriebenen wesentlichen Änderungen des Studienprotokolls wurden die folgenden wesentlichen Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn im Statistischen Analyseplan (SAP) und im Studienbericht beschrieben:</p> <p>Version 2.0 des SAP vom 03.02.2017</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hinzufügen einer nichtparametrischen Analyse mittels eines <i>Pattern Mixture</i>-Modells als Reaktion auf Kommentare seitens der US-Amerikanischen Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelbehörde (<i>Food and Drug Administration</i>, FDA) vom 04.11.2016 - Hinzufügen von Daten zur Analyse des primären Endpunktes für Monat 6 und Monat 12 für die <i>Per-Protocol Set</i> (PPS)-Population: Zeitraum während der Behandlung + 90 Tage nach der letzten Dosierung - Hinzufügen von Subgruppenanalysen für Triglyzerid-Ergebnisse - Veränderung der Reihenfolge der sekundären Endpunkte: Verschieben des Endpunktes Veränderung des Lebervolumens im Vergleich zum Basiswert an die 7. Stelle der Rangfolge - Hinzufügen der Berechnung des Indexwertes für den EQ-5D-Lebensqualitätsfragebogen - Aktualisierung der Definition der Behandlungsphase, um Kommentaren der FDA vom 06.01.2017 nachzukommen: Behandlungsphase wurde nun definiert als Zeit von der ersten Dosierung bis zur letzten Dosierung + 28 Tage; Nachbehandlungsphase wurde nun definiert als Zeit von 29 Tage nach der letzten Dosierung bis 90 Tage nach der der letzten Dosierung - Weitere Zusammenfassungen für Thrombozytenwerte: zwei Ereignisse einer Thrombozytenzahl von < 140.000/mm³; ein Ereignis einer Thrombozytenzahl von < 100.000/mm³; zwei Ereignisse einer Thrombozytenzahl von < 140.000/mm³ oder ein Ereignis einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Thrombozytenzahl von < 100.000/mm³</p> <p>Version 2.0, Amendment 1 des SAP vom 28.02.2017:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Auf Verlangen der FDA (<i>US FDA Advice/Information Request Letter</i> vom 21.02.2017) Ergänzung von sekundären Wirksamkeitsendpunkten, um die prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte vom Basiswert zu Monat 6 und zu Monat 12 zwischen Volanesorsen und Placebo zu vergleichen; Veränderung der Reihenfolge der sekundären Endpunkte, so dass die oben genannten neuen Endpunkte an der 2. und 3. Stelle der Rangfolge der sekundären Endpunkte stehen - Auf Verlangen der FDA (<i>US FDA Advice/Information Request Letter</i> vom 04.11.2016) Ergänzung, dass für den Endpunkt abdominaler Schmerz die gleiche Sensitivitätsanalyse bezüglich der Imputation fehlender Werte durchgeführt wird wie für den primären Endpunkt <p>Weitere Änderungen sind im Studienbericht beschrieben.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf vorausgegangener Erfahrung bei der Untersuchung von Volanesorsen in klinischen Studien wurde geschätzt, dass die Standardabweichung für die prozentuale Veränderung der totalen Triglyzeride ungefähr 46 % beträgt. Würden 22 Patienten wöchentlich 300 mg Volanesorsen-Natrium erhalten und 22 Patienten Placebo, gäbe es unter der Annahme einer Reduktion der Triglyzeridwerte von 60 % in der Volanesorsen-Gruppe und 10 % in der Placebo-Gruppe eine ungefähre Power von 80 %, um einen Unterschied von 50 % in den Triglyzeridwerten zwischen den Behandlungsgruppen mit einem Signifikanzniveau von 1 % zu detektieren. Ungefähr 70 Patienten sollten in dieser Studie randomisiert und dosiert werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurden keine Zwischenanalysen geplant oder durchgeführt und daher auch keine Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch festgelegt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die zufällige Zuteilung (permutierter Block) auf die zwei Behandlungsgruppen Volanesorsen und Placebo erfolgte mithilfe eines <i>Interactive Voice/Web-Response Systems (IXRS)</i> .
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte 1:1 (Placebo:Volanesorsen). Die Randomisierung wurde stratifiziert nach einer Krankengeschichte von Pankreatitiden sowie nach der Einnahme von Fibraten und/oder vom Arzt verschriebenen Omega-3-Fettsäuren. Dabei wurde eine Krankengeschichte von Pankreatitiden definiert als eine dokumentierte Diagnose einer akuten Pankreatitis oder als eine Hospitalisierung aufgrund abdominaler Schmerzen, die mit einer akuten Pankreatitis konsistent sind und für die keine alternative Diagnose gestellt wurde.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Die zufällige Zuteilung auf die zwei Behandlungsgruppen Volanesorsen und Placebo erfolgte mithilfe eines IXRS. Die Abteilung für Qualitätssicherung des Sponsors bzw. der Beauftragte erhielt eine Kopie der Randomisierungsliste durch den IXRS-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Dienstleister.</p> <p>Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Alle Patienten, das Studienpersonal, die Monitore und der Sponsor waren während der gesamten Studiendauer bis zum Datenbankschluss verblindet. Ergebnisse der Messungen des Lipidprofils waren für diese Personengruppen nicht einsehbar. Es gab Regeln für eine nach Aufforderung stattfindende Entblindung des Review-Komitees. Volanesorsen und Placebo wurden in Fertigspritzen zur Verfügung gestellt, die Administration erfolgte bei beiden Wirkstoffen subkutan.</p> <p>Falls ein Patient ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis hatte und/oder wenn das Wissen über die Gruppenzuteilung die klinische Behandlung des Patienten beeinflusst hätte, hätte der Prüfarzt die Möglichkeit erhalten, mittels des IXRS die Gruppenzuteilung für diesen Patienten zu erfahren. Der Sponsor oder der Beauftragte musste über diesen Vorgang innerhalb von 24 Stunden informiert werden, blieb aber selbst verblindet. Zusätzlich würde die für die Sicherheit und Qualität zuständigen Personen des Sponsors für alle Verdachtsfälle einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung (<i>Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction</i>, SUSAR) entblindet werden, um den regulatorischen Anforderungen bezüglich der Anzeige solcher Ereignisse nachzukommen. Dabei gab es eine strikte Firewall zwischen dieser Personengruppe und anderen Mitarbeitern des Sponsors, um eine unbeabsichtigte Entblindung der in der Studiendurchführung und Analyse involvierten Personen zu vermeiden.</p> <p>Jeder angemessene Versuch wurde unternommen, um die Studienbeobachtungen vor der Entblindung abzuschließen.</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die zufällige Zuteilung auf die zwei Behandlungsgruppen Volanesorsen und Placebo erfolgte mithilfe eines IXRS.
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?	<p>Verblindet waren:</p> <p>a) Ja b) Ja c) Ja</p> <p>Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Alle Patienten, das Studienpersonal, die Monitore und der Sponsor waren während der gesamten Studiendauer bis zum Datenbankschluss verblindet. Ergebnisse der Messungen des Lipidprofils waren für diese Personengruppen nicht einsehbar. Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse während der Studie, die mit schweren kardialen Komplikationen (MACE) konsistent waren, wurden von einem verblindeten, unabhängigen Komitee beurteilt. Alle unerwünschten und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse während der Studie, die mit einer akuten Pankreatitis konsistent waren, wurden von einem verblindeten, unabhängigen Komitee der Atlanta-Klassifikation akuter Pankreatitiden folgend beurteilt. Darüber hinaus wurden Episoden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		akuter Pankreatitiden oder Verdachtsfälle von Pankreatitiden, die sich bis zu fünf Jahre vor der ersten Dosierung ereignet haben, durch eine Sichtung der Krankengeschichte unabhängig bestätigt. Volanesorsen und Placebo wurden in Fertigspritzen zur Verfügung gestellt, die Administration erfolgte bei beiden Wirkstoffen subkutan.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Sowohl Volanesorsen als auch das Placebo wurden als eine aus Glas bestehende Fertigspritze gegeben.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Definition der Populationen zur Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>FAS-Population:</u> Alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhielten und einen Basiswert für Triglyzeride hatten, wurden als praktikable <i>Intent-To-Treat</i> (ITT)-Population definiert. Patienten wurden in der Behandlungsgruppe ausgewertet, in die sie randomisiert waren. - <u>PPS-Population:</u> Teilmenge der FAS-Population, die mindestens neun der nach Studienprotokoll definierten ersten 13 Dosierungen erhielten und die keine wesentlichen Abweichungen vom Studienprotokoll aufwiesen, die eine Auswirkung auf die Bewertung von Wirksamkeit und Pharmakodynamik hätten. Die PPS-Population wurde vor der Entblindung definiert. <p>Definition der Population zur Auswertung der Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Safety Set-Population:</u> Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhielten. Patienten wurden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet. Patienten, für die die Verblindung während der Studie aufgehoben wurde, wurden nicht von der Analyse ausgeschlossen. <p>Statistische Auswertung wesentlicher Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die statistische Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte primär in der FAS-Population. <p><u>Auswertung des primären Wirksamkeitsendpunktes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Für die Auswertung des primären Wirksamkeitsendpunktes <i>prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte vom Basiswert zu Monat 3</i> wurde ein ANCOVA-Modell verwendet, das die zwei Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung (Krankengeschichte von Pankreatitiden, Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten) und die Behandlungsgruppe als Faktoren sowie den log-transformierten Basiswert als Kovariate enthält. Fehlende Endpunktwerte wurden durch eine multiple Imputationsmethode ersetzt, die die Variablen Basiswert und vorhandene spätere Nüchtern-Triglyzeridwerte sowie die zwei Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung enthält und die nach der Behandlung stratifiziert wurde. Die Schätzer aus den 100 berechneten Modellen für die 100 Imputationsdatensätze wurden kombiniert, um einen globalen Schätzer und die dazugehörigen Konfidenzintervalle und den p-Wert zu berechnen. Da es keine fehlenden Daten für den primären Wirksamkeitsendpunkt gab, wurden alle Analysen auf Basis der beobachteten Werte durchgeführt. <p><u>Auswertung wesentlicher sekundärer Wirksamkeitsendpunkte:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- <i>Ansprechrate definiert als Anteil der Patienten, die Nüchtern-Triglyzeridwerte von < 750 mg/dL zu Monat 3, Monat 6 oder Monat 12 erreichen in der Patientenpopulation, die einen Basiswert von ≥ 750 mg/dL zeigten:</i> Zum Vergleich des Anteils der als Responder definierten Patienten zwischen den Behandlungsarmen wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, das die Behandlung und die zwei Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung als Faktoren und den log-transformierten Basiswert als Kovariate enthält. Fehlende Daten wurden als informativ angesehen für Patienten, die die Studie vor Erreichen des Zeitpunkts der primären Analyse (Monat 3) aufgrund fehlender Wirksamkeit, unerwünschter Ereignisse oder anderen Arten eines Scheiterns der Behandlung abgebrochen haben. Andere fehlende Daten wurden als nichtinformativ angesehen. Patienten mit informativen fehlenden Daten wurden als Nicht-Responder angesehen. Für nichtinformativ fehlende Daten wurde die Imputationsmethode benutzt wie für die primäre Analyse des primären Endpunktes beschrieben. Die Schätzer aus den 100 berechneten Modellen wurden für die 100 Imputationsdatensätze kombiniert, um ein globales Odds Ratio (OR) mit den entsprechenden Konfidenzintervallen und p-Werten zu berechnen. Des Weiteren wurde auch die Verwendung weiterer Schwellenwerte (z.B. 500, 880, 1000 mg/dL) geplant.</p> <p>- Für die Auswertung der <i>prozentualen Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte vom Basiswert zu Monat 6</i> wurde die gleiche Methode verwendet wie für den primären Wirksamkeitsendpunkt beschrieben.</p> <p>- Für die Auswertung der <i>prozentualen Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte vom Basiswert zu Monat 12</i> wurde die gleiche Methode verwendet wie für den primären Wirksamkeitsendpunkt beschrieben.</p> <p>- Für die Analyse des <i>Durchschnitts der maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Behandlungsphase</i> wurde die maximale Intensität krankheitsassoziierter abdominaler Schmerzen auf dem FCS-Symptom-Fragebogen gesammelt und wöchentlich durch den Patienten über den <i>Bracket electronic patient reported outcomes</i> (ePRO) berichtet. Der Durchschnitt der maximalen Intensität des Wertes für patientenberichtete abdominale Schmerzen während der Behandlungsphase wurde mittels eines Zweistichproben-t-Tests zwischen den Behandlungsarmen verglichen. Hatten Patienten multiple Ereignisse innerhalb eines Visite-Zeitraums, wurde der schlechteste Wert für die Zusammenfassung und Analyse genommen. Die Ergebnisse aus der ersten Woche wurden nicht in die Behandlungsphase aufgenommen, da diese Ergebnisse retrospektiv erhoben wurden. Fehlende Werte für alle Endpunkterhebungen nach dem Basiswert wurden ersetzt durch die <i>Next Observation Carried Back</i> (NOCB)-Methode, wenn ein nachfolgender Wert vorhanden war. Fehlende Daten nach dem letzten zur Verfügung stehenden Wert eines Patienten wurden nicht ersetzt.</p> <p>- <i>Ansprechrate definiert als Anteil der Patienten, die eine Reduktion der Nüchtern-Triglyzeridwerte um ≥ 40 % vom Basiswert zu Monat 3, Monat 6 oder Monat 12 erreichen:</i> Zum Vergleich des Anteils der als Responder definierten Patienten zwischen den Behandlungsarmen wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, das die Behandlung und die zwei Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung als Faktoren und den log-transformierten Basiswert</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>als Kovariate enthält. Fehlende Daten wurden als informativ angesehen für Patienten, die die Studie vor Erreichen des Zeitpunkts der primären Analyse (Monat 3) aufgrund fehlender Wirksamkeit, unerwünschter Ereignisse oder anderen Arten eines Scheiterns der Behandlung abgebrochen haben. Andere fehlende Daten wurden als nichtinformativ angesehen. Patienten mit informativen fehlenden Daten wurden als Nicht-Responder angesehen. Für nichtinformative fehlende Daten wurde die Imputationsmethode benutzt wie für die primäre Analyse des primären Endpunktes beschrieben. Die Schätzer aus den 100 berechneten Modellen wurden für die 100 Imputationsdatensätze kombiniert, um ein globales OR mit den entsprechenden Konfidenzintervallen und p-Werten zu berechnen. Des Weiteren wurde auch die Verwendung weiterer Schwellenwerte (z.B. $\geq 20\%$, 30%, 50%, 60% und 70% Reduktion) geplant.</p> <p>- <i>Absolute Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte vom Basiswert zu Monat 3, Monat 6 oder Monat 12:</i> Dieser Endpunkt wurde mittels eines ANCOVA-Modells analysiert, das die Behandlung und die zwei Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung als Faktoren und den log-transformierten Basiswert als Kovariate enthält. Die Imputationsmethode entsprach der primären Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes.</p> <p><u>Auswertung wesentlicher explorativer Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <p>- Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität (EQ-5D): Der EQ-5D wurde als Basiswert und zu Woche 13, Woche 26 und Woche 52 erhoben. Der Gesundheitszustand nach der <i>Visual Analog Scale</i> (VAS) wurde für die Behandlungsarme für den Basiswert und die nachfolgenden Endpunkterhebungen sowie für die Veränderung zum Basiswert dargestellt. Der Unterschied im VAS zwischen den Behandlungsarmen wurde mittels eines ANCOVA-Modells analysiert, das die Behandlung, das Alter und den Basiswert als Kovariate enthält.</p> <p>- Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität (SF-36): Die Erhebung wurde als Basiswert und zu Woche 13, Woche 26 und Woche 52 vorgenommen. Der Durchschnittswert für die gewichteten Werte wurde für die einzelnen Domänen und Behandlungsarme für den Basiswert und die nachfolgenden Endpunkterhebungen sowie für die Veränderung zum Basiswert dargestellt. Der Vergleich der Veränderungen zum Basiswert zwischen den Behandlungsarmen wurde für die einzelnen Domänen mittels eines ANCOVA-Modells durchgeführt, das die Behandlung, das Alter und den Basiswert als Kovariate enthält.</p> <p>- Die <i>jährliche Ereignisrate unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden</i> wurde berechnet als $365,25 \times$ Anzahl während der Behandlungsphase / Behandlungsdauer und durch eine deskriptive Analyse und den p-Wert aus einem Zweistichproben-t-Test beschrieben. Die Ereignisse unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden vor der ersten Dosierung beinhalteten auch Ereignisse basierend auf Durchsicht der Krankengeschichte und wurden, wie die behandlungsassoziierten Ereignisse, für jeden Behandlungsarm dargestellt. Der Anteil der Patienten, die ein solches unabhängig bestätigtes Ereignis während der Behandlungsphase zeigten, wurde zwischen den Behandlungsarmen mittels eines Exakte Fisher-Tests dargestellt.</p> <p>Statistische Auswertung wesentlicher Sicherheitsendpunkte:</p> <p>- Die statistische Auswertung wesentlicher Sicherheitsendpunkte wurde</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		deskriptiv in der <i>Safety Set</i> -Population durchgeführt, statistische Tests wurden nicht <i>a priori</i> geplant.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Relevante Sensitivitätsanalysen:</p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Analyse der PPS-Population - Sensitivitätsanalysen 1 und 2 (siehe SAP) basierten auf der Annahme, dass es Patienten mit fehlenden Triglyzeridwerten zum Zeitpunkt Monat 3 geben würde. Da dies nicht der Fall war, wurden diese Sensitivitätsanalysen nicht durchgeführt. - Analyse wie für die primäre Analyse unter Verwendung eines ANCOVA-Modells für den Basiswert der Nüchtern-Triglyzeridwerte im Vergleich zum Durchschnitt der Werte für Woche 8 (Tag 50), Woche 12 (Tag 78) und Woche 13 (Tag 85). Fehlt einer dieser drei Werte, wurde der Durchschnitt aus den anderen zwei Werten bestimmt, fehlten zwei Werte, wurde der dritte Wert übernommen. Fehlten alle drei Werte, wurde der Durchschnittswert als fehlend gekennzeichnet und für diese Analyse nicht imputiert. - Nichtparametrischer Wilcoxon-Rangsummen-Test, bei dem fehlende Werte wie für die primäre Analyse imputiert wurden. Die Schätzer aus den 100 berechneten Modellen für die 100 Imputationsdatensätze wurden kombiniert, um einen globalen Hodges-Lehmann-Schätzer für den Lokations-Shift und die dazugehörigen Konfidenzintervalle für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen zu erhalten. Zusätzlich wurde ein ANCOVA-Modell basierend auf Tukeys normalisierten Rängen durchgeführt unter Verwendung der gleichen Faktoren und Kovariate wie für die primäre Analyse beschrieben. Fehlende Werte wurden wie für die primäre Analyse imputiert, und die Schätzer aus den 100 berechneten Modellen wurden für die 100 Imputationsdatensätze kombiniert, um einen globalen p-Wert zu berechnen. - Nichtparametrische Analyse mittels der Wie-Johnson-Methode, auch für die prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte für Monat 6 auf Basis der beobachteten Werte. <p><u>Sekundäre/explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ansprechrate definiert als Anteil der Patienten, die Nüchtern-Triglyzeridwerte von < 750 mg/dL, < 500 mg/dL, < 880 mg/dL oder < 1000 mg/dL zu Monat 3, Monat 6 oder Monat 12 erreichen in der Patientenpopulation, die einen Basiswert von ≥ 750 mg/dL zeigten: Analyse der PPS-Population. - Analyse der prozentualen Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte vom Basiswert zu Monat 6 und zu Monat 12: (a) Analyse der PPS-Population. (b) Analyse der PPS-Population unter Verwendung der beobachteten Daten während der Behandlungsphase (Tag der ersten Dosierung bis Tag der letzten Dosierung + 28 Tage) sowie (c) während der Phase vom Tag der ersten Dosierung bis 90 Tage nach der letzten Dosierung unter Verwendung des ANCOVA-Modells wie für die Hauptanalyse des jeweiligen Endpunktes beschrieben. (d) Analyse des <i>Completer Set</i> für die FAS- und PPS-Population, wobei das <i>Completer Set</i> alle Patienten einschließt, die keine fehlende Endpunkterhebung für den jeweiligen Endpunkt haben. (e) Nichtparametrischer Wilcoxon-Rangsummen-Test wie für den primären Wirksamkeitsendpunkt beschrieben. - Analyse des Durchschnitts der maximalen Intensität

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Behandlungsphase: (a) Analyse der PPS-Population. (b) Durchführung der Analyse mittels der gleichen multiplen Imputationsmethode wie für die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes beschrieben vor Verwendung des Zweistichproben-t-Tests.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ansprechrate definiert als Anteil der Patienten, die eine Reduktion der Nüchtern-Triglyzeridwerte um $\geq 40\%$, $\geq 20\%$, $\geq 30\%$, $\geq 50\%$, $\geq 60\%$, $\geq 70\%$ vom Basiswert zu Monat 3, Monat 6 oder Monat 12 erreichen: Analyse der PPS-Population - Analyse der absoluten Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte vom Basiswert zu Monat 3, zu Monat 6 und zu Monat 12: (a) Analyse der PPS-Population. (b) Nichtparametrischer Wilcoxon-Rangsummen-Test, bei dem fehlende Werte wie für die primäre Analyse imputiert wurden. Die Schätzer aus den 100 berechneten Modellen für die 100 Imputationsdatensätze wurden kombiniert, um einen globalen Hodges-Lehmann-Schätzer für den Lokations-Shift und die dazugehörigen Konfidenzintervalle für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen zu erhalten. <p>Relevante Subgruppenanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Für den primären Wirksamkeitsendpunkt – prozentuale Veränderung der <u>Nüchtern-Triglyzeridwerte</u> vom Basiswert bis zu Monat 3 – sowie für die entsprechenden sekundären Wirksamkeitsendpunkte zu Monat 6 und Monat 12 wurden Subgruppenanalysen für die folgenden Faktoren und Patientenpopulationen durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> - Geschlecht (männlich / weiblich) - Rasse (weiß / asiatisch / andere) - Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre) - Ethnizität (Hispanisch oder Latino / nicht Hispanisch oder Latino) - Region (Nordamerika / Europa / andere) - Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung bei Patienten, die die Studie abgeschlossen haben (ja / nein) - Abschluss der Studie (ja / nein) <p>Fehlende Daten wurden durch eine multiple Imputationsmethode ersetzt, mit der 100 Imputationsdatensätze gebildet wurden. Fehlte ein Endpunkt, wurde in der Zusammenfassung der Median über diese Imputationsdatensätze für jedes Subjekt benutzt.</p> <p>Außerdem wurde eine Subgruppenanalyse für den folgenden Faktor durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten (ja / nein) <p>Für diese Analyse wurde ein ANCOVA-Modell angewendet. Das Modell enthält die prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte als abhängige Variable, das Vorliegen von Pankreatitiden und die Behandlung als Faktoren, sowie den log-transformierten Basiswert als Kovariate, basierend auf den beobachteten Werten. Außerdem wurde die Normalität der Daten durch den Shapiro-Wilk-Test bewertet. Zusätzlich wurde für die Darstellung der Zeitpunkte Monat 6 und Monat 12 100 berechnete ANCOVA-Modelle kombiniert sowie eine nichtparametrische Analyse von 100 Imputationsdatensätzen verwendet.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Für den Wirksamkeitsendpunkt <u>patientenberichteter abdominaler Schmerzen</u> (Veränderung des Durchschnittwertes der jeweils

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>berichteten maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Behandlungsphase im Vergleich zum Basiswert; Veränderung der größten jeweils berichteten maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Behandlungsphase im Vergleich zum Basiswert) wurde eine Subgruppenanalyse für die folgende Patientenpopulation vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten, die abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 hatten <p>Für diese Analyse wurde ein ANCOVA-Modell angewendet. Das Modell enthält die Behandlung, das Vorliegen von Pankreatitiden und die begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten als Faktoren sowie den Basiswert als Kovariate. Dabei wurde der Endpunkt Veränderung des Durchschnittwertes der jeweils berichteten maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Behandlungsphase im Vergleich zum Basiswert zum einen mit der <i>Next Observation Carried Back</i> (NOCB)-Imputation analysiert, oder es wurden fehlende Werte als Nullwert imputiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Für den Wirksamkeitsendpunkt <u>Ereignisrate unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden</u> vor Dosierung im Vergleich zu der Anzahl behandlungsassoziierter Ereignisse wurde eine Subgruppenanalyse für folgende Patientenpopulation durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit multiplen (d.h. ≥ 2) unabhängig bestätigten akuten Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung <p>Zur Berechnung des OR wurde der Exakte Fisher-Test angewendet.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Für die Wirksamkeitsendpunkte <u>Lebensqualität</u> erhoben durch den SF-36 und EQ-5D wurden Subgruppenanalysen für folgende Patientenpopulationen durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> - Patienten, die abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 hatten - Patienten, die unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung hatten <p>Für diese Analyse wurde ein ANCOVA-Modell angewendet. Das Modell enthält die Veränderung vom Basiswert als abhängige Variable sowie Behandlung, Alter und Basiswert als Kovariate.</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 <ul style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums 	<ul style="list-style-type: none"> a) Placebo: 34 Volanesorsen: 33 b) Placebo: 33 Volanesorsen: 33 c) FAS-Population: Placebo: 33 Volanesorsen: 33 PPS-Population: Placebo: 31 Volanesorsen: 31

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Von den Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, haben 15 Patienten die Behandlung vorzeitig abgebrochen, darunter ein Patient aus der Placebo-Gruppe und 14 Patienten aus der Volanesorsen-Gruppe.</p> <p>Die Gründe für den vorzeitigen Abbruch der Behandlung waren:</p> <p><u>Placebo-Gruppe:</u> - freiwilliger Austritt: n = 1</p> <p><u>Volanesorsen-Gruppe:</u> - freiwilliger Austritt: n = 4 - unerwünschte Ereignisse: n = 9 - Entscheidung des Prüfarztes: n = 1</p> <p>Zudem verließ ein Patient in der Placebo-Gruppe die Studie vorzeitig, jedoch bevor die erste Studienmedikation verabreicht wurde.</p> <p>Wie im Addendum zum Studienbericht aufgeführt, hatte keiner der insgesamt sechs Patienten, die freiwillig oder auf Entscheidung des Prüfarztes die Behandlung abgebrochen haben, ein unerwünschtes Ereignis zum Zeitpunkt des vorzeitigen Abbruchs der Behandlung.</p> <p>Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 18.01.2017 hatten noch nicht alle Patienten die Nachbeobachtungsphase nach Behandlungsende durchlaufen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Von 29 Patienten der Placebo-Gruppe, die die Nachbeobachtungsphase begonnen haben, hatten bis zum Datenschnitt vier Patienten die Nachbeobachtung abgeschlossen, weitere 16 Patienten hatten die Nachbeobachtung frühzeitig abgebrochen. Die Hauptgründe für den Abbruch waren: Einschluss in die offene Fortsetzungsstudie CS7 (APPROACH OLE) (15 Patienten); andere Gründe (ein Patient). - Von 29 Patienten der Volanesorsen-Gruppe, die die Nachbeobachtungsphase begonnen haben, hatten bis zum Datenschnitt zehn Patienten die Nachbeobachtung abgeschlossen, weitere 14 Patienten hatten die Nachbeobachtung frühzeitig abgebrochen. Die Hauptgründe für den Abbruch waren: Einschluss in die offene Fortsetzungsstudie CS7 (APPROACH OLE) (sechs Patienten); andere Gründe (zwei Patienten); freiwilliger Austritt (sechs Patienten). <p>Insgesamt waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts 19 Patienten der Placebo-Gruppe und zehn Patienten der Volanesorsen-Gruppe in die CS7-Studie eingeschlossen.</p> <p>Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 28.04.2017 (wie im finalen Studienbericht vom 15.11.2018 aufgeführt) ergeben sich folgende Zahlen für die Nachbeobachtungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Von 29 Patienten der Placebo-Gruppe, die die Nachbeobachtungsphase begonnen haben, zwölf Patienten die Nachbeobachtung abgeschlossen, weitere 17 Patienten haben die Nachbeobachtung frühzeitig abgebrochen. Die Hauptgründe für den Abbruch waren: Einschluss in die offene Fortsetzungsstudie CS7 (APPROACH OLE) (15 Patienten); andere Gründe (ein Patient); freiwilliger Austritt (ein Patient). - Von 29 Patienten der Volanesorsen-Gruppe, die die Nachbeobachtungsphase begonnen haben, haben 13 Patienten die Nachbeobachtung abgeschlossen, weitere 16 Patienten haben die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Nachbeobachtung frühzeitig abgebrochen. Die Hauptgründe für den Abbruch waren: Einschluss in die offene Fortsetzungsstudie CS7 (APPROACH OLE) (sieben Patienten); andere Gründe (zwei Patienten); freiwilliger Austritt (sieben Patienten).</p> <p>Insgesamt wurden 19 Patienten der Placebo-Gruppe und elf Patienten der Volanesorsen-Gruppe in die CS7-Studie eingeschlossen.</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Screening des ersten Patienten: 27.08.2014 Letzte Dosierung des letzten Patienten: 19.12.2016 Letzte Visite des letzten Patienten: 28.03.2017</p> <p>Datenschnitt, auf dem die Darstellung in diesem Dossier beruht: 18.01.2017 (Alle Patienten hatten zu diesem Zeitpunkt die Studie APPROACH abgeschlossen, es befanden sich aber noch Patienten in der Nachbeobachtungsphase nach Behandlungsende.)</p> <p>Finaler Datenschnitt des finalen Studienberichts vom 15.11.2018: 28.04.2017</p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse der Endpunkte der Studie APPROACH in Abschnitt 4.3.1.3.1 beruht auf dem Datenschnitt vom 18.01.2017 (Studienbericht vom 23.06.2017). Gegenüber dieser Darstellung ergibt sich für den finalen Datenschnitt vom 28.04.2017 (Studienbericht vom 15.11.2018) lediglich eine Änderung (siehe Fußnote b in Tabelle 4-46). Beide Studienberichte wurden mit dem hier vorliegenden Nutzendossier eingereicht.</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

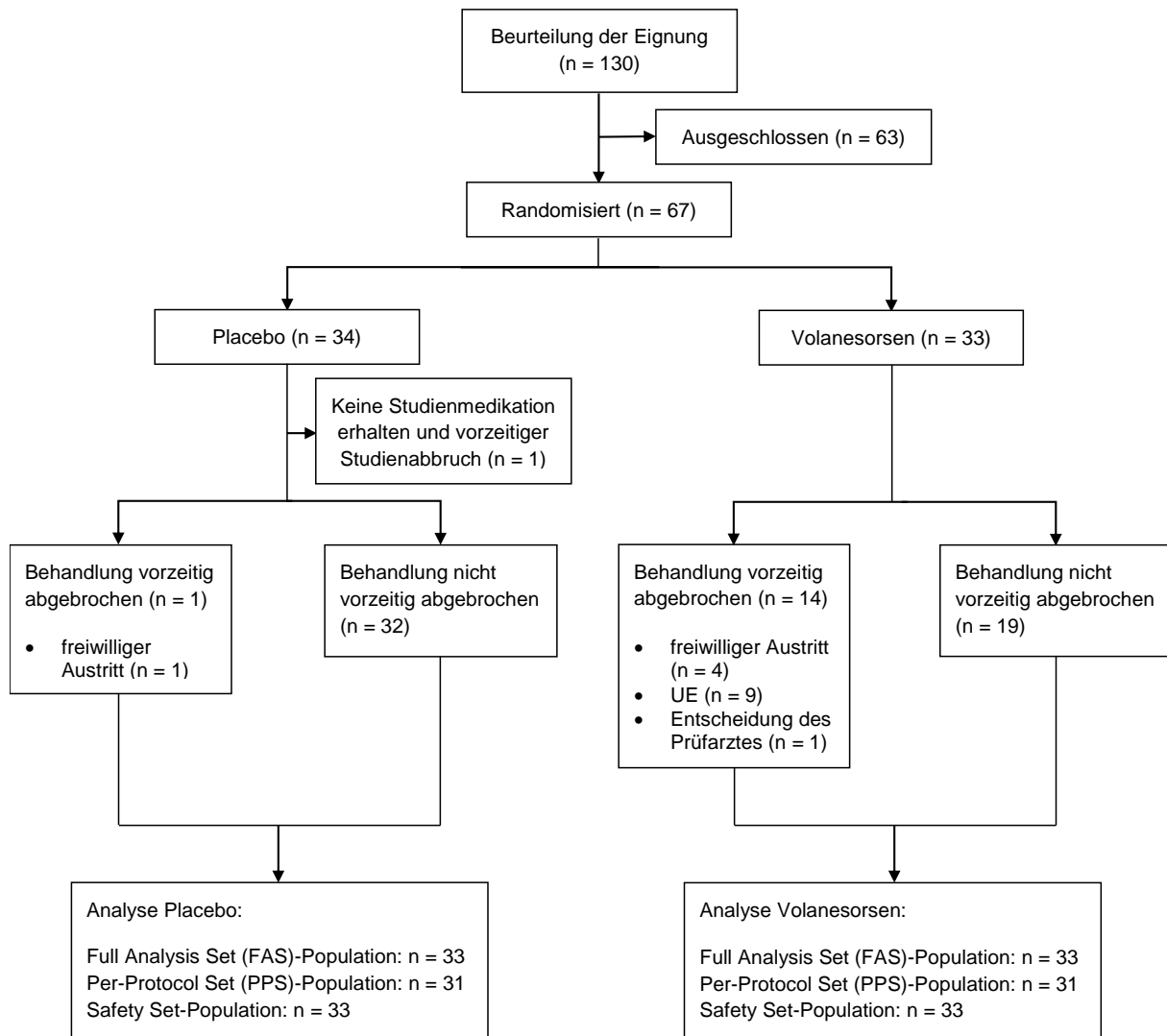


Abbildung 4-4: Patientenfluss der Studie APPROACH gemäß CONSORT.

Tabelle 4-162 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie COMPASS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das Ziel der Studie war es, zusätzliche Informationen zu Sicherheit und Wirksamkeit in einer relevanten Patientenpopulation mit schwerer Hypertriglyzeridämie zu erbringen, um die Behandlung mit Volanesorsen von Patienten mit FCS zu unterstützen.</p> <p>Das primäre Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit von Volanesorsen im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte vom Basiswert bis Monat 3 zu bewerten.</p> <p>Sekundäre und explorative Ziele dieser Studie zielten auf die Beurteilung der Wirksamkeit von Volanesorsen (300 mg Volanesorsen-Natrium einmal wöchentlich) im Vergleich zu Placebo ab auf Basis weiterer Lipid- und Laborparameter.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Doppelt verblindete, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Phase III-Studie</p> <p>Einer bis zu acht Wochen dauernden Phase des Screenings und der Stabilisierung der Diät folgte die Behandlungsphase von 26 Wochen sowie eine Nachbeobachtung von 13 Wochen.</p> <p>Das Zuteilungsverhältnis lag bei 1:2 (Placebo:Volanesorsen). Von 114 Patienten wurden 38 auf die Behandlung mit Placebo und 76 auf die Behandlung mit Volanesorsen verteilt. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach dem Status für einen Diabetes mellitus vom Typ 2 sowie nach einer begleitenden lipidsenkenden Therapie mit Statinen und/oder Fibraten.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1 & Amendment 1 (Frankreich) vom 07.04.2015 bzw. vom 20.03.2015:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erhöhen der Anzahl der randomisierten Patienten von 75 auf 105 - Ergänzung der mmol/L-Einheit für die LDL-C-Werte in den Ausschlusskriterien - Änderung, dass Patienten mit nichtinformativen fehlenden Werten nicht länger von der Response-Analyse ausgeschlossen werden sollen - Änderung der Definition des <i>Full Analysis Set</i> (FAS), die nun alle randomisierten Patienten mit einem Basis-Triglyzeridwert enthält - Entfernung der Sensitivitätsanalyse, die die Basiswerte für fehlende Triglyzeridwerte benutzt (<i>Baseline-Observation-Carried-Forward-Methode</i>) - Hinzufügen einer Sensitivitätsanalyse mittels eines Wilcoxon-Rangsummen-Tests <p>Amendment 2 & Amendment 2 (Frankreich) vom 11.04.2016 bzw. vom 11.09.2015:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Berücksichtigung von geeigneten Patienten, die beim Screening von der Studie ISIS 304801-CS6 (APPROACH) ausgeschlossen wurden, für ISIS 304801-CS16 (COMPASS) Studie, nach Zustimmung des Sponsors und Rücksprache mit dem Prüfarzt. Übernahme der Screening- und der Eignungsbewertung von der Studie APPROACH für geeignete Patienten zur Aufnahme in die COMPASS-Studie. - Berücksichtigung von FCS-Patienten nach Definition der Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>APPROACH, die die COMPASS-Studie zufriedenstellend abgeschlossen haben, für die Aufnahme in die Langzeitstudie ISIS 304801-CS7 (APPROACH OLE).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Revision der Definition für Enthaltbarkeit (Ein- und Ausschlusskriterien), so dass nun Enthaltbarkeit als akzeptabel definiert ist, wenn sie in Einklang mit dem bevorzugten und üblichen Lebensstil des Patienten ist - Hinzufügen von hämatologischen Blutentnahmen in Woche 12, 16, 22, 25, 29, 35, 41, 47 und 51 für eine häufigere Bewertung der Thrombozytenzahl - Bereitstellung einer Anleitung darüber, dass das Fasten wenn möglich nicht länger als zwölf Stunden dauern soll - Ergänzung, die dem medizinischen Monitor des Sponsors in Absprache mit dem Prüfarzt eine häufigere Überwachung der Thrombozytenzahl ermöglicht <p>Amendment 3 & Amendment 3 (Frankreich) vom 05.05.2016 bzw. vom 13.05.2016:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hinzufügen, dass jeder Fall einer Messung der Thrombozytenzahl von $\leq 50.000/\text{mm}^3$ beschleunigt an den Sponsor gemeldet werden soll - Hinzufügen einer Passage bezüglich der Häufigkeit der Messung der Thrombozytenzahl nach einer Unterbrechung der Studienmedikation und einer nachfolgenden Wiederaufnahme - Ergänzung, dass jedes nicht berichtete Ergebnis einer Messung der Thrombozytenzahl erneut überprüft werden und bestimmt werden muss, ob ein Stopp-Kriterium erreicht wurde, bevor die Dosierung fortgesetzt werden kann <p>Amendment 4 & Amendment 4 (Frankreich) vom 06.06.2016 bzw. vom 07.06.2016:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hinzufügen von hämatologischen Blutentnahmen, um eine Messung der Thrombozyten jede zweite Woche während der Behandlung bis zu sechs Wochen nach der letzten Dosierung zu ermöglichen - Anforderung, dass der Prüfarzt im Fall einer nicht berichteten Thrombozytenzahl innerhalb von zwei Wochen nach dem letzten Wert den Patienten kontaktiert, um die Behandlung zu unterbrechen, bis ein dementsprechender Wert vorliegt und überprüft wurde - Ergänzung, dass alle Werte für die Thrombozytenzahl umgehend vom Prüfarzt begutachtet werden müssen, um sicherzustellen, dass das Stopp-Kriterium nicht erreicht wurde, und um zu bestimmen, ob eine mögliche Reduktion in der Thrombozytenzahl dafürspricht, dass der Patient den Schwellenwert für eine Unterbrechung der Dosierung von $75.000/\text{mm}^3$ erreichen könnte - Der Schwellenwert für eine Unterbrechung der Dosierung wird von $50.000/\text{mm}^3$ auf $75.000/\text{mm}^3$ erhöht. Wenn die Thrombozytenzahl auf $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ansteigt, kann die Behandlung wiederaufgenommen werden, allerdings mit einer reduzierten Häufigkeit von 300 mg Volanesorsen-Natrium alle zwei Wochen oder einer Dosismenge von 150 mg Volanesorsen-Natrium pro Woche, und nur, wenn der medizinische Monitor des Sponsors dies bewilligt. - Ergänzung, dass im Falle einer Thrombozytenzahl von weniger als $25.000/\text{mm}^3$ oder von $50.000/\text{mm}^3$, wenn der Patient eine reduzierte Dosierung von 300 mg Volanesorsen-Natrium alle zwei Wochen oder 150 mg Volanesorsen-Natrium wöchentlich erhält, die Dosierung (Volanesorsen oder Placebo) permanent unterbrochen wird. Die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Thrombozytenzahl wird hierbei täglich überwacht, bis es zu einer Verbesserung bei zwei aufeinanderfolgenden Werten kommt, danach Überwachung alle 2–3 Tage, bis die Thrombozytenzahl stabil ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ergänzung, dass die Gabe von Steroiden für Patienten empfohlen wird, deren Thrombozytenzahl geringer als 25.000/mm³ ist - Ergänzung, dass alle Patienten nach Woche 13 eine reduzierte Dosierung von 300 mg Volanesorsen-Natrium alle zwei Wochen oder 150 mg Volanesorsen-Natrium wöchentlich erhalten (abgesehen von Patienten, die eine Dosierung für ≥ 5 Monate bis zum 27.05.2016 erhalten hatten), um das Auftreten einer Reduktion der Thrombozytenzahl zu verringern <p>Amendment 5 (Frankreich) vom 30.06.2016:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nachkommen einer Beratung seitens der <i>National Agency for Safety of Medicines and Health Products</i> (ANSM), die Einschlusskriterien für Nüchtern-Triglyzeridwerte anzupassen von ≥ 750 mg/dL ($\geq 8,5$ mmol/L) auf ≥ 1000 mg/dL ($\geq 11,3$ mmol/L) oder auf ≥ 750 mg/dL mit einer Krankengeschichte von Pankreatitiden, um in Frankreich eine kleinere Patientenpopulation mit schwerer erhöhten Triglyzeridwerten in die Studie aufzunehmen - Nachkommen einer Beratung seitens der ANSM, das Kriterium für einen permanenten Behandlungsstopp mit der Studienmedikation von einem Grenzwert für die Thrombozytenzahl von unter 25.000/mm³ auf unter 50.000/mm³ anzuheben - Hinzufügen, dass eine zweite Wiederaufnahme der Behandlung mit der Studienmedikation nicht erlaubt ist nach einer Abnahme der Thrombozytenzahl auf unter 75.000/mm³ <p>Amendment 6 (Frankreich) vom 04.08.2016:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hinzufügen von Kriterien für den Abbruch der Behandlung: Die Teilnahme des Patienten an der Studie muss gestoppt werden, wenn die Reduktion der Thrombozyten größer oder gleich 50 % zwischen zwei aufeinanderfolgenden Messungen ist, unabhängig von der Thrombozytenzahl - Hinzufügen, dass bei einer Thrombozytenzahl von weniger als 50.000/mm³ oder eine Abnahmerate von ≥ 50 % zwischen zwei aufeinanderfolgenden Messungen, unabhängig von der Thrombozytenzahl, die Behandlung des Patienten mit der Studienmedikation (Volanesorsen oder Placebo) permanent gestoppt werden muss - Revision des Schemas für eine Dosisanpassung bei einer Thrombozytenzahl zwischen 100.000/mm³ und 75.000/mm³ bei Patienten mit einer bereits reduzierten Dosierung
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schriftliche informierte Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, sowie alle gesetzlich erforderlichen Autorisierungen 2. Alter ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt der informierten Einwilligung 3. Body Mass Index (BMI) ≤ 45 kg/m² 4. Stabiles Körpergewicht (± 4 kg) für > 6 Wochen vor Screening 5. Nüchtern-Triglyzeridwerte von ≥ 500 mg/dL (5,7 mmol/L) beim Screening. Falls der Nüchtern-Triglyzeridwert beim Screening < 500 mg/dL, aber ≥ 350 mg/dL ($\geq 4,0$ mmol/L) war, konnten bis zu

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zwei zusätzliche Tests durchgeführt werden, um dieses Kriterium zu erfüllen.</p> <p>6. Wenn Statine oder Fibrate eingenommen werden, musste der Patient eine stabile, zugelassene Dosierung für mindestens drei Monate vor dem Screening haben, die sich voraussichtlich nicht während der Behandlungsdauer der Studie ändern wird. Patienten, die solche Medikamente nicht innerhalb von vier Wochen vor dem Screening erhalten, waren auch befähigt, an der Studie teilzunehmen.</p> <p>7. Nüchtern-Triglyzeridwerte von ≥ 500 mg/dL bei der qualifizierenden Untersuchung. Falls der Nüchtern-Triglyzeridwert < 500 mg/dL, aber ≥ 350 mg/dL waren konnten bis zu zwei zusätzliche Tests durchgeführt werden, um dieses Kriterium zu erfüllen.</p> <p>8. Willens, das normale Aktivitätslevel beizubehalten und der <i>National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Therapeutic Lifestyle Changes</i> (NCEP ATP III TLC)-Diät oder einer ähnlichen Diät zusammen mit einem Gewichtsmanagement während der Studie zu folgen</p> <p>9. Entsprechen eines der folgenden Kriterien:</p> <p>c. Frauen: nicht schwanger und nicht stillend; sterilisiert durch operativen Eingriff (z.B. Okklusion des Eileiters, Hysterektomie, beidseitige Salpingektomie, beidseitige Oophorektomie), postmenopausal (definiert als zwölfmonatige spontane Amenorrhoe in Frauen > 55 Jahren oder als zwölfmonatige spontane Amenorrhoe in Frauen ≤ 55 Jahren, bei denen keine medizinische Ursache vorliegt und bei denen der Spiegel des follikelstimulierenden Hormons im postmenopausalen Wertebereich liegt), enthaltsam*, oder der Patient benutzt, falls in einer sexuellen Beziehung mit einem zeugungsfähigen Partner, ein akzeptables Kontrazeptivum (hormonelles Kontrazeptivum, intrauterines Kontrazeptivum/Intrauterinpessare oder Kombination von zwei Barrieremethoden (Kombination eines Kondoms oder Femidoms mit Diaphragma, Verhütungsschwamm oder Portiokappe) zusammen mit spermizidhaltigem Schaum/Gel/Film/Creme/Zäpfchen) von der Zeit der Unterzeichnung der informierten Einwilligung bis 13 Wochen nach der letzten Dosierung.</p> <p>d. Männer: sterilisiert durch operativen Eingriff, enthaltsam*, oder der Patient benutzt, falls in einer sexuellen Beziehung mit einer zeugungsfähigen Frau, ein akzeptables Kontrazeptivum (Kondom zusammen mit spermizidhaltigem Schaum/Gel/Film/Creme/Zäpfchen) von der Zeit der Unterzeichnung der informierten Einwilligung bis 13 Wochen nach der letzten Dosierung.</p> <p>*Enthaltsamkeit war nur akzeptabel, wenn diese im Einklang mit dem bevorzugten oder üblichen Lebensstil des Patienten war. Eine periodische Enthaltsamkeit (z.B. nach Kalender, Eisprung, symptothermaler Methode, nach Eisprung), Erklärung einer Enthaltsamkeit für die Dauer der Studie und Coitus interruptus wurden nicht als Verhütungsmethoden akzeptiert.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>1. Diabetes mellitus Typ 1</p> <p>2. Diabetes mellitus Typ 2 mit einem der folgenden Kriterien:</p> <p>a. neu diagnostiziert innerhalb von zwölf Wochen des Screenings</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> b. Glykohämoglobin (HbA1c) $\geq 9,0$ % beim Screening c. kürzliche Änderung der anti-diabetischen pharmakologischen Therapie (Veränderung der Dosierung oder Hinzunahme eines weiteren Medikaments innerhalb von zwölf Wochen des Screenings [Ausnahme: ± 10 Einheiten Insulin]) d. voraussichtliche Notwendigkeit zur Änderung der Dosis oder der Art der Medikation während der Behandlungsphase der Studie (Ausnahme: ± 10 Einheiten Insulin) e. derzeitige Einnahme von <i>Glucagon-like peptide 1</i> (GLP-1)-Agonisten, wenn der Patient eine Krankengeschichte von Pankreatitiden hat <p>3. Akute Pankreatitis innerhalb von drei Monaten des Screenings</p> <p>4. Krankengeschichte innerhalb von sechs Monaten des Screenings von akuter oder instabiler kardiologischer Ischämie (Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom, neu beginnende Angina), Schlaganfall, transiente ischämische Attacke oder instabile Herzinsuffizienz, die eine Veränderung der Medikation bedingt) oder größerer operativer Eingriff innerhalb von drei Monaten des Screenings</p> <p>5. Einer der folgenden Laborparameter beim Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Leber: <ul style="list-style-type: none"> - totales Bilirubin $>$ obere Grenze des Normalwertes (ULN), es sei denn, es besteht bereits eine Diagnose eines dokumentierten Gilbert-(Meulengracht)-Syndroms, wobei in diesem Fall der totale Bilirubinwert ≤ 3 mg/dL gewesen sein muss - Alanin-Aminotransferase (ALT) $> 2,0 \times$ ULN - Aspartat-Aminotransferase (AST) $> 2,0 \times$ ULN b. Niere: <ul style="list-style-type: none"> - persistierend positiv (zwei von drei aufeinanderfolgenden Tests $\geq 1+$) für Protein auf Urinteststreifen. Im Falle eines positiven Tests konnte die Befähigung zur Studienteilnahme durch eine quantitative Messung der totalen Proteinmenge im Urin von < 500 mg/24 Stunden bestätigt werden. - persistierend positiv (zwei von drei hintereinander folgenden Tests \geq positive Spuren) für Blut auf Urinteststreifen. Im Falle eines positiven Tests konnte die Befähigung zur Studienteilnahme durch eine mikroskopische Untersuchung des Urins mit ≤ 5 Erythrozyten pro Gesichtsfeld bei 400-facher Vergrößerung bestätigt werden. - geschätzte Kreatinin-Clearance berechnet nach der Cockcroft-Gault-Formel von < 50 mL/min c. Herz-Troponin I $>$ ULN beim Screening d. LDL-C > 130 mg/dL ($> 3,4$ mmol/L) beim Screening für alle Patienten und LDL-C > 100 mg/dL ($> 2,6$ mmol/L) für Patienten mit Diabetes mellitus vom Typ 2 oder einer Krankengeschichte von MACE e. alle weiteren Abnormitäten bei Laboruntersuchungen, die nach Meinung des Prüfarztes oder des Sponsors den Patienten ungeeignet für den Studieneinschluss gemacht hätten <p>6. Unkontrollierte Hypothyreose (abnorme Schilddrüsenfunktionstests mussten durch den medizinischen Monitor genehmigt werden)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>7. Unkontrollierter Bluthochdruck (Blutdruck > 160/100 mm Hg)</p> <p>8. Krankengeschichte einer hämorrhagischen Diathese oder Koagulopathie oder klinisch signifikante Abnormitäten von Gerinnungsfaktoren beim Screening</p> <p>9. Krankengeschichte eines Herzversagens mit einem <i>New York Heart Association</i>-Wertes größer als Klasse II</p> <p>10. Krankengeschichte von gastrointestinalen Malabsorptionen (z.B. unkontrollierter Morbus Crohn etc.) oder eine Krankengeschichte von einem Magenbypass oder anderen bariatrischen Diversionsoperationen</p> <p>11. <i>Gastric banding</i>-Prozedur innerhalb von einem Jahr des Screenings</p> <p>12. Aktive Infektion, die eine systemische antivirale oder antimikrobielle Therapie erforderlich macht, die nicht vor Beginn des ersten Studientages abgeschlossen war</p> <p>13. Bekannte Krankengeschichte oder positiver Test für das humane Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis C oder chronische Hepatitis B</p> <p>14. Maligne Erkrankung innerhalb von fünf Jahren, mit der Ausnahme eines erfolgreich behandelten Basalzellkarzinoms oder Plattenepithelkarzinoms der Haut oder eines in situ-Karzinoms des Gebärmutterhalses</p> <p>15. Behandlung mit einem anderen experimentellen Medikament, einem Biologikum oder einem Medizinprodukt innerhalb von einem Monat des Screenings oder innerhalb von fünf Halbwertszeiten des experimentellen Medikaments, je nachdem, welcher Zeitraum länger war</p> <p>16. Krankengeschichte eines Drogen- oder Alkoholmissbrauches innerhalb von sechs Monaten des Screenings</p> <p>17. Nicht willens, die Anforderungen an den Lebensstil einzuhalten (akzeptable Methoden zur Verhütung; Fasten von mindestens zehn Stunden und vorzugsweise nicht mehr als zwölf Stunden vor Entnahme einer Nüchtern-Blutprobe; Einhaltung der NCEP ATP TLC-Diät oder einer ähnlichen Diät sowie Beibehalten des normalen Aktivitätslevels; Alkoholkonsum beschränkt auf nicht mehr als drei Getränke/Woche und nicht mehr als ein Getränk/Tag bei Frauen bzw. fünf Getränke/Woche und zwei Getränke/Tag bei Männern [ein Getränk = 150 mL Wein oder 360 mL Bier oder 45 mL Spirituosen], und kein Alkohol 48 Stunden vor einer klinischen Untersuchung)</p> <p>18. Einnahme folgender Mittel:</p> <ol style="list-style-type: none"> Omega-3-Fettsäuren (verschreibungspflichtig und nicht verschreibungspflichtig) innerhalb von vier Wochen des Screenings, es sei denn, es besteht eine stabile Dosierung für mindestens vier Wochen vor dem Screening und Dosierung, Marke und Behandlungsschema sind voraussichtlich während der gesamten Studiendauer konstant. Nicotinsäure oder Derivate der Nicotinsäure innerhalb von vier Wochen vor dem Screening systemische Kortikosteroide oder anabole Steroide innerhalb von sechs Wochen vor dem Screening, es sei denn, dies ist vom medizinischen Monitor des Sponsors zugelassen Tamoxifen, Östrogene oder Progestine, es sei denn, es liegt eine stabile Dosierung für mindestens vier Monate vor dem Screening

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vor und Dosierung und Behandlungsschema sind voraussichtlich während der gesamten Studiendauer konstant</p> <p>e. antihypertensive Medikation, es sei denn, es liegt eine stabile Dosierung für mindestens vier Wochen vor dem Screening vor und Dosierung und Behandlungsschema sind voraussichtlich während der gesamten Studiendauer konstant</p> <p>f. orale Antikoagulanzen (z.B. Warfarin, Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban), es sei denn, es liegt eine stabile Dosierung für mindestens vier Wochen vor dem Screening vor und es werden regelmäßige klinische Untersuchungen durchgeführt</p> <p>g. Antiadiposita (z.B. Orlistat, Lorcaserin, Phentermin/Topiramat-Kombination, Kräuterzubereitungen, Phentermin, Amphetamin) innerhalb von zwölf Wochen vor dem Screening</p> <p>h. atypische antipsychotische Medikation (z.B. Olanzapin oder Clozapin), es sei denn, es liegt eine stabile Dosierung für mindestens drei Monate vor dem Screening vor und Dosierung und Behandlungsschema sind voraussichtlich während der gesamten Studiendauer stabil</p> <p>i. vorherige Exposition von Volanesorsen</p> <p>j. jede weitere Medikation, es sei denn, diese ist für mindestens vier Wochen vor dem Screening stabil (gelegentlicher oder intermittierender Gebrauch von nicht verschreibungspflichtigen Medikamenten erlaubt nach Rücksprache mit dem Prüfarzt)</p> <p>19. Blutspende zwischen 50 und 499 mL innerhalb von 30 Tagen des Screenings oder bei > 499 mL innerhalb von 60 Tagen des Screenings</p> <p>20. Bekannte Hypersensitivität gegenüber einem der Hilfsstoffe der Studienmedikation (Volanesorsen oder Placebo)</p> <p>21. Jeder andere Zustand, der nach Meinung des Prüfarztes oder des Sponsors einen Patienten für die Studienteilnahme ungeeignet gemacht hätte oder die Studienteilnahme oder den Studienabschluss des Patienten behindert hätten</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische Studie, die in 38 Studienzentren in sechs Ländern durchgeführt wurde: USA (21), Kanada (5), Frankreich (4), Deutschland (3), Niederlande (3), UK (2).</p> <p>Die Studie wurde unter der Leitung von Ioanna Gouni-Berthold, MD, durchgeführt.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Patienten wurden auf eine von zwei Behandlungsgruppen randomisiert:</p> <p>Placebo-Gruppe: Placebo verabreicht als subkutane Injektion (1,5 mL), einmal wöchentlich, Woche 1–26, möglichst am gleichen Wochentag; Selbstverabreichung nach angemessenem Training des Patienten oder der pflegenden Person möglich</p> <p>Volanesorsen-Gruppe: Volanesorsen verabreicht als subkutane Injektion (1,5 mL, 300 mg Volanesorsen-Natrium), einmal wöchentlich, Woche 1–26, möglichst am gleichen Wochentag; Selbstverabreichung nach angemessenem Training des Patienten oder der pflegenden Person möglich</p> <p>Eine Unterbrechung der Dosierung und/oder eine Dosisreduktion bzw. eine Reduktion der Dosierungsfrequenz konnten aus Gründen der Sicherheit und Verträglichkeit erlaubt sein, sollten aber vor dem Erreichen des Zeitpunkts der primären Analyse (Monat 3) nur</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vorgenommen werden, wenn dies absolut nötig war. Jede dieser Dosierungsanpassungen mussten vorher mit dem medizinischen Monitor der Studie diskutiert und von diesem genehmigt sein. Bis zu zwei Dosisanpassungen waren erlaubt. Patienten konnten eine Unterbrechung der Dosierung aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder einer zu niedrigen Thrombozytenzahl dem Studienprotokoll entsprechend und nach Beratung mit dem medizinischen Monitor der Studie einlegen</p> <p>Nach Woche 13 wurde für alle Patienten die wöchentliche Dosierung auf eine zweiwöchentliche Dosierung reduziert, es sei denn, der Patient hatte bis zum 27.05.2016 bereits ≥ 5 Monate an Dosierung erhalten (Amendment 4 des Studienprotokolls). In der Placebo-Gruppe betraf dies insgesamt 13 (darunter ein FCS-Patient) der 38 behandelten Patienten, in der Volanesorsen-Gruppe insgesamt 26 (darunter vier FCS-Patienten) der 75 behandelten Patienten. Insgesamt erhielten 50 der 75 behandelten Volanesorsen-Patienten eine zweiwöchentliche Dosierung nach Woche 13.</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 Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte vom Basiswert bis zum Zeitpunkt der primären Analyse (Ende von Monat 3), wobei der Wert für Monat 3 definiert war als Durchschnittswert der Messungen in Woche 12 (Tag 78) und Woche 13 (Tag 85) <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ansprechrate definiert als Anteil der Patienten, die eine Reduktion der Nüchtern-Triglyzeridwerte um ≥ 40 % vom Basiswert bis zum Zeitpunkt der primären Analyse (Monat 3) erreichen - Prozentuale Veränderung der Nüchtern-HDL-C-Werte vom Basiswert bis zum Zeitpunkt der primären Analyse (Monat 3) - Absolute Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte vom Basiswert bis zum Zeitpunkt der primären Analyse (Monat 3) - Ansprechrate definiert als Anteil der Patienten, die Nüchtern-Triglyzeridwerte von < 150 mg/dL zum Zeitpunkt der primären Analyse (Monat 3) erreichen - Veränderung des Wertes für HbA1C vom Basiswert bis zu Monat 6 bei Patienten mit Diabetes mellitus vom Typ 2 - Veränderung des Nüchtern-HOMA-IR-Wertes vom Basiswert bis Monat 6 <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prozentuale Veränderung der Nüchternwerte für Apolipoprotein C-III (totales apoC-III, HDL-apoC-III, LDL-ApoC-III und Chylomikron-apoC-III und VLDL-apoC-III) vom Basiswert - Prozentuale Veränderung weiterer Nüchternwerte für Lipide (non-HDL-C, apoB, HDL-C, apoA-1, VLDL-C, LDL-C) im Vergleich zum Basiswert - Veränderung und prozentuale Veränderung der Größe und Anzahl von Lipoproteinpartikeln im Vergleich zum Basiswert - Veränderung der Nüchternwerte für Plasmaglukose, Fructosamine und glykiertes Albumin bei Patienten mit Diabetes mellitus vom Typ 2 vom Basiswert - Prozentuale Veränderung der Nüchternwerte für apoB-48 und Chylomikron-Triglyzeride vom Basiswert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl und prozentualer Anteil von Patienten, die unerwünschte Ereignisse (UE) berichten, darunter Ereignisse unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden und schwere kardiale Komplikationen (MACE), lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle (<i>Local Cutaneous Reaction at the Injection Site</i> LCRIS, grippeähnliche Reaktionen (<i>Flu-Like Reactions</i> FLR) und Reduktion der Thrombozytenzahl - Weitere Sicherheitsendpunkte (Veränderung bei Vitalzeichen und Gewicht im Vergleich zum Basiswert, Befunde körperlicher Untersuchungen, Veränderung bei klinischen Labortests (Serumchemie, Hämatologie, Koagulation, Entzündungsmarker, Urinanalyse) im Vergleich zum Basiswert, Befunde bei Echokardiographien, Veränderung der Ergebnisse einer 12-Kanal-Echokardiographie und einer Befunde einer Echokardiographie vom Basiswert, Gebrauch erlaubter begleitender Medikamente, Veränderung von Magnetresonanztomographien der Leber und der Milz im Vergleich zum Basiswert)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Zusätzlich zu den unter Item 3b beschriebenen wesentlichen Änderungen des Studienprotokolls wurden die folgenden wesentlichen Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn im Statistischen Analyseplan (SAP) und im Studienbericht beschrieben:</p> <p>Version 2.0 des SAP vom 01.12.2016:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hinzufügen einer nichtparametrischen Analyse des primären Endpunktes mittels eines <i>Pattern-Mixture</i>-Modells, um Kommentare seitens der FDA vom 04.11.2016 zu adressieren <p>Weitere Änderungen, die nicht im SAP beschrieben sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Definition der Studienphasen für Änderungen bei der begleitenden Einnahme von Medikamenten sowie für Sicherheitsendpunkte wurden Kommentaren der FDA vom 06.01.2017 folgend umgeändert. Die Behandlungsphase wurde nun definiert als Zeit von der ersten Dosierung bis zur letzten Dosierung + 28 Tage, die Nachbehandlungsphase wurde definiert als Zeit von der letzten Dosierung bis 90 Tage nach der letzten Dosierung. - Weitere Zusammenfassungen für abnorme Thrombozytenwerte wurden Kommentaren der FDA vom 06.01.2017 folgend hinzugefügt. - Hinzufügen von Auswertungen für Lipidparameter sowie die Sicherheitsendpunkte <i>Local Cutaneous Reaction at the Injection Site</i> (LCRIS) und <i>Flu-Like Reactions</i> (FLR) für FCS-Patienten - Hinzufügen weiterer Auswertungen für Triglyzeridwerte für Patienten, die auf eine zweiwöchentliche Behandlung vor Woche 13, in Woche 13 oder danach umgestellt wurden. - Der Zeitpunkt für die Erhebung des Basiswertes und der Untersuchung während der Woche 1 wurden neu definiert, weil einige für Tag 1 beschriebene Ergebnisse nicht am Tag der Behandlung erhoben wurden. Dem <i>Safety Update Letter</i> vom 28.06.2016 folgend, wurde eine zweite Wiederaufnahme der Behandlung nach einer Unterbrechung unter keinen Umständen durch den medizinischen Monitor des Sponsors unterstützt. <p>Weitere Änderungen sind im Studienbericht beschrieben.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen	Basierend auf vorausgegangener Erfahrung bei der Untersuchung von Volanesorsen in klinischen Studien wurde geschätzt, dass die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	bestimmt?	Standardabweichung für die prozentuale Veränderung der totalen Triglyzeride ungefähr 46 % beträgt. Würden 40 Patienten wöchentlich 300 mg Volanesorsen-Natrium erhalten und 20 Patienten Placebo, gäbe es unter der Annahme einer Reduktion der Triglyzeridwerte von 65 % in der Volanesorsen-Gruppe und 20 % in der Placebo-Gruppe eine ungefähre Power von 90 %, um einen Unterschied von 45 % in den Triglyzeridwerten zwischen den Behandlungsgruppen mit einem Signifikanzniveau von 5 % zu detektieren. Im ursprünglichen Studienprotokoll wurde geplant, bis zu 75 Patienten (50 in der Volanesorsen-Gruppe und 25 in der Placebo-Gruppe) in die Studie aufzunehmen, um zu gewährleisten, dass eine geringe Abbruchrate nicht die Power der primären Wirksamkeitsanalyse beeinflusst. Aufgrund einer Beratung seitens der regulatorischen Behörden (FDA) wurde die Anzahl der randomisierten Patienten auf 105 (70 in der Volanesorsen-Gruppe und 35 in der Placebo-Gruppe) (Amendment 1 des Studienprotokolls vom 07.04.2015).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurden keine Zwischenanalysen geplant oder durchgeführt und daher auch keine Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch festgelegt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die zufällige Zuteilung (permutierter Block) auf die zwei Behandlungsgruppen Volanesorsen und Placebo erfolgte mithilfe eines <i>Interactive Voice/Web-Response Systems (IXRS)</i> .
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte 1:2 (Placebo:Volanesorsen). Die Randomisierung wurde stratifiziert nach dem Status für einen Diabetes mellitus vom Typ 2 sowie nach einer begleitenden lipidsenkenden Therapie mit Statinen und/oder Fibraten.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die zufällige Zuteilung auf die zwei Behandlungsgruppen Volanesorsen und Placebo erfolgte mithilfe eines IXRS. Die Abteilung für Qualitätssicherung des Sponsors bzw. der Beauftragte erhielt eine Kopie der Randomisierungsliste durch den IXRS-Dienstleister. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Alle Patienten, das Studienpersonal, die Monitore und der Sponsor waren während der gesamten Studiendauer bis zum Datenbankschluss verblindet. Ergebnisse der Messungen des Lipidprofils waren für diese Personengruppen nicht einsehbar. Es gab Regeln für eine nach Aufforderung stattfindende Entblindung des Review-Komitees. Volanesorsen und Placebo wurden in Fertigspritzen zur Verfügung gestellt, die Administration erfolgte bei beiden Wirkstoffen subkutan. Falls ein Patient ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis hatte und/oder wenn das Wissen über die Gruppenzuteilung die klinische Behandlung des Patienten beeinflusst hätte, hätte der Prüfarzt die Möglichkeit erhalten, mittels des IXRS die Gruppenzuteilung für diesen Patienten zu erfahren. Der Sponsor oder der Beauftragte musste über diesen Vorgang innerhalb von 24 Stunden informiert werden, blieb aber selbst verblindet. Zusätzlich würde die für die Sicherheit und Qualität

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zuständigen Personen des Sponsors für alle Verdachtsfälle einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung (<i>Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction</i>, SUSAR) entblindet werden, um den regulatorischen Anforderungen bezüglich der Anzeige solcher Ereignisse nachzukommen. Dabei gab es eine strikte Firewall zwischen dieser Personengruppe und anderen Mitarbeitern des Sponsors, um eine unbeabsichtigte Entblindung der in der Studiendurchführung und Analyse involvierten Personen zu vermeiden.</p> <p>Jeder angemessene Versuch wurde unternommen, um die Studienbeobachtungen vor der Entblindung abzuschließen.</p>
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>Die zufällige Zuteilung auf die zwei Behandlungsgruppen Volanesorsen und Placebo erfolgte mithilfe eines IXRS.</p>
11	Verblindung	
11a	<p>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?</p>	<p>Verblindet waren:</p> <p>d) Ja e) Ja f) Ja</p> <p>Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Alle Patienten, das Studienpersonal, die Monitore und der Sponsor waren während der gesamten Studiendauer bis zum Datenbankschluss verblindet. Ergebnisse der Messungen des Lipidprofils waren für diese Personengruppen nicht einsehbar. Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse während der Studie, die mit schweren kardialen Komplikationen (MACE) konsistent waren, wurden von einem verblindeten, unabhängigen Komitee beurteilt. Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse während der Studie, die mit einer akuten Pankreatitis konsistent waren, wurden von einem verblindeten, unabhängigen Komitee der Atlanta-Klassifikation akuter Pankreatitiden folgend beurteilt.</p> <p>Volanesorsen und Placebo wurden in Fertigspritzen zur Verfügung gestellt, die Administration erfolgte bei beiden Wirkstoffen subkutan.</p>
11b	<p>Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen</p>	<p>Sowohl Volanesorsen als auch das Placebo wurden vom Sponsor als eine aus Glas bestehende Fertigspritze in verblindeten Kits ausgegeben.</p>
12	Statistische Methoden	
12a	<p>Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien</p>	<p>Definition der Populationen zur Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte:</p> <p>- <u>FAS-Population</u>: Alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhielten und einen Basiswert für Triglyzeride hatten, wurden als praktikable <i>Intent-To-Treat</i> (ITT)-Population definiert. Patienten, für die die Verblindung während der Studie aufgehoben wurde, wurden nicht von der Analyse ausgeschlossen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- <i>Per-Protocol Set (PPS)</i>-Population: Teilmenge der FAS-Population, die keine wesentlichen Abweichungen vom Studienprotokoll aufwies, die eine Auswirkung auf die Bewertung von Wirksamkeit und Pharmakodynamik hätten. Die PPS-Population wurde vor der Entblindung definiert.</p> <p>Definition der Population zur Auswertung der Sicherheitsendpunkte:</p> <p>- <i>Safety Set</i>-Population: Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhielten. Patienten wurden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet. Patienten, für die die Verblindung während der Studie aufgehoben wurde, wurden nicht von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>Statistische Auswertung wesentlicher Wirksamkeitsendpunkte:</p> <p>- Die statistische Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte primär in der FAS-Population.</p> <p><u>Auswertung des primären Wirksamkeitsendpunktes:</u></p> <p>- Für die Auswertung des primären Wirksamkeitsendpunktes <i>prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte vom Basiswert zu Monat 3</i> wurde der Zeitpunkt für die Endpunkterhebung definiert als Durchschnittswert für Woche 12 (Tag 78) und Woche 13 (Tag 85). Für den Gruppenvergleich wurde ein ANCOVA-Modell verwendet, das die zwei Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung (Status Diabetes mellitus vom Typ 2 sowie begleitende lipidsenkende Therapie mit Statinen und/oder Fibraten) und die Behandlungsgruppe als Faktoren sowie den log-transformierten Basiswert als Kovariate enthält. Fehlende Endpunktwerte wurden durch eine multiple Imputationsmethode ersetzt, die die Variablen Basiswert und vorhandene spätere Nüchtern-Triglyzeridwertes sowie die zwei Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung enthält und die nach der Behandlung stratifiziert wurde.</p> <p><u>Auswertung wesentlicher sekundärer Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <p>- <i>Ansprechrate</i> definiert als Anteil der Patienten, die eine Reduktion der Nüchtern-Triglyzeridwerte um $\geq 40\%$ vom Basiswert bis zum Zeitpunkt der primären Analyse (Monat 3) und zu Monat 6 erreichen: Zum Vergleich des Anteils der als Responder definierten Patienten zwischen den Behandlungsarmen wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, das die zwei Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung und die Behandlungsgruppe als Faktoren und den log-transformierten Basiswert als Kovariate enthält. Fehlende Daten wurden als informativ angesehen für Patienten, die die Studie vor Erreichen des Zeitpunkts der primären Analyse (Monat 3) aufgrund fehlender Wirksamkeit, unerwünschter Ereignisse oder anderer Arten eines Scheiterns der Behandlung abgebrochen haben. Andere fehlende Daten wurden als nichtinformativ angesehen. Patienten mit informativen fehlenden Daten wurden als Nicht-Responder angesehen. Für nichtinformativ fehlende Daten wurde die Imputationsmethode benutzt wie für die primäre Analyse des primären Endpunktes beschrieben. Die Schätzer aus den 100 berechneten Modellen wurden für die 100 Imputationsdatensätze kombiniert, um ein globales Odds Ratio (OR) mit den entsprechenden Konfidenzintervallen und p-Werten zu berechnen. Des Weiteren wurde auch die Verwendung weiterer Schwellenwerte (z.B. $\geq 20\%$, 30%, 50%, 60% oder 70% Reduktion) geplant.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- <i>Absolute Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte vom Basiswert bis zum Zeitpunkt der primären Analyse (Monat 3) und zu Monat 6:</i> Dieser Endpunkt wurde mittels eines ANCOVA-Modells analysiert, das die zwei Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung und die Behandlungsgruppe als Faktoren sowie den log-transformierten Basiswert als Kovariate enthält. Die Imputationsmethode entsprach der primären Analyse des primären Endpunktes.</p> <p>- <i>Ansprechrare definiert als Anteil der Patienten, die Nüchtern-Triglyzeridwerte von < 150 mg/dL zum Zeitpunkt der primären Analyse (Monat 3) und zu Monat 6 erreichen in der Patientenpopulation, die einen Basiswert von > 500 mg/dL (5,6 mmol/L) zeigten:</i> Zum Vergleich des Anteils der als Responder definierten Patienten zwischen den Behandlungsarmen wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, das die zwei Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung und die Behandlungsgruppe als Faktoren und den log-transformierten Basiswert als Kovariate enthält. Fehlende Daten wurden als informativ angesehen für Patienten, die die Studie vor Erreichen des Zeitpunkts der primären Analyse (Monat 3) aufgrund fehlender Wirksamkeit, unerwünschter Ereignisse oder anderer Arten eines Scheiterns der Behandlung abgebrochen haben. Andere fehlende Daten wurden als nichtinformativ angesehen. Patienten mit informativen fehlenden Daten wurden als Nicht-Responder angesehen. Für nichtinformativ fehlende Daten wurde die Imputationsmethode benutzt wie für die primäre Analyse des primären Endpunktes beschrieben. Die Schätzer aus den 100 berechneten Modellen wurden für die 100 Imputationsdatensätze kombiniert, um ein globales OR mit den entsprechenden Konfidenzintervallen und p-Werten zu berechnen. Des Weiteren wurde auch die Verwendung weiterer Schwellenwerte (z.B. 200, 300, 400, 500 mg/dL oder 2,3, 3,4, 4,5, 5,6 mmol/L) geplant.</p> <p>Statistische Auswertung wesentlicher Sicherheitsendpunkte:</p> <p>- Die statistische Auswertung wesentlicher Sicherheitsendpunkte wurde deskriptiv in der <i>Safety Set</i>-Population durchgeführt, statistische Tests wurden nicht <i>a priori</i> geplant.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Wesentliche Sensitivitätsanalysen:</p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>- Analyse der PPS-Population.</p> <p>- <i>Completer Set:</i> Analyse wie für die primäre Analyse unter Verwendung eines ANCOVA-Modells für alle Patienten, die die Studie beendet haben.</p> <p>- Analyse mittels verschiedener <i>Pattern-Mixture</i>-Modelle unter Verwendung von ANCOVA-Modellen: Imputation fehlender Werte für Placebo-behandelte Patienten wie für die primäre Analyse und für Volanesorsen-behandelte Patienten unter Verwendung verschiedener Methoden, basierend auf der <i>Copy-Increment-from-Reference</i>-(CIR)-Methode oder basierend auf den Basiswerten, jeweils unter Anwendung einer Schätzung auf Basis der Placebo-Gruppe.</p> <p>- Analyse wie für die primäre Analyse unter Verwendung eines ANCOVA-Modells für den Basiswert der Nüchtern-Triglyzeridwerte im Vergleich zum Durchschnitt der Werte für Woche 8 (Tag 50), Woche 12 (Tag 78) und Woche 13 (Tag 85). Fehlt einer dieser drei Werte, wurde der Durchschnitt aus den anderen zwei Werten bestimmt, fehlten zwei Werte, wurde der dritte Wert übernommen. Fehlten alle drei Werte, wurde der Durchschnittswert als fehlend gekennzeichnet</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und für diese Analyse nicht imputiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nichtparametrischer Wilcoxon-Rangsummen-Test, bei dem fehlende Werte wie für die primäre Analyse imputiert wurden. Die Schätzer aus den 100 berechneten Modellen für die 100 Imputationsdatensätze wurden kombiniert, um einen globalen Hodges-Lehmann-Schätzer für den Lokations-Shift und die dazugehörigen Konfidenzintervalle für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen zu erhalten. - Nichtparametrische Analyse mittels der Wie-Johnson-Methode, auch für die prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte für Monat 6 auf Basis der beobachteten Werte. <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Analyse der PPS-Population. - Absolute Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte im Vergleich vom Basiswert zu Monat 3 bzw. Monat 6: nichtparametrischer Wilcoxon-Rangsummen-Test wie für den primären Endpunkt beschrieben.
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) Placebo: 38 Volanesorsen: 76</p> <p>b) Placebo: 38 Volanesorsen: 75</p> <p>Nach Woche 13 wurde für alle Patienten die wöchentliche Dosierung auf eine zweiwöchentliche Dosierung reduziert, es sei denn, der Patient hatte bis zum 27.05.2016 bereits ≥ 5 Monate an Dosierung erhalten (Amendment 4 des Studienprotokolls). In der Placebo-Gruppe betraf dies insgesamt 13 (darunter ein FCS-Patient) der 38 behandelten Patienten, in der Volanesorsen-Gruppe insgesamt 26 (darunter vier FCS-Patienten) der 75 behandelten Patienten. Insgesamt erhielten 50 der 75 behandelten Volanesorsen-Patienten eine zweiwöchentliche Dosierung nach Woche 13.</p> <p>c) FAS-Population: Placebo: 38 Volanesorsen: 75 Volanesorsen zweiwöchentlich ab Woche 13: 50</p> <p>PPS-Population: Placebo: 35 Volanesorsen: 58 Volanesorsen zweiwöchentlich ab Woche 13: 33</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Von den Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, haben 28 Patienten die Behandlung vorzeitig abgebrochen, darunter vier Patienten aus der Placebo-Gruppe und 24 Patienten aus der Volanesorsen-Gruppe.</p> <p>Die Gründe für den vorzeitigen Abbruch der Behandlung waren:</p> <p><u>Placebo-Gruppe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - freiwilliger Austritt n = 1 - unerwünschte Ereignisse: n = 3 <p><u>Volanesorsen-Gruppe:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- freiwilliger Austritt: n = 3 - unerwünschte Ereignisse: n = 15 - Entscheidung des Prüfarztes: n = 1 - andere Gründe: n = 5</p> <p>Zudem verließ ein Patient in der Volanesorsen-Gruppe die Studie vorzeitig, jedoch bevor die erste Studienmedikation verabreicht wurde.</p> <p>Addendum zum Studienbericht: Für Patienten, die die Behandlung vor der Woche 13 abgebrochen haben, wurde eine rückblickende Bewertung der oben aufgeführten Gründe durchgeführt. Diese Bewertung diente dazu, unerwünschte Ereignisse zu identifizieren, die eventuell zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs vorgelegen und zu diesem beigetragen haben könnten.</p> <p>Alle 38 Patienten der Placebo-Gruppe sind in die Nachbeobachtungsphase nach der Behandlung gewechselt. Gründe für einen vorzeitigen Abbruch der Nachbeobachtungsphase bei fünf Patienten innerhalb dieser Gruppe waren: freiwilliger Austritt (drei Patienten), UE oder schwerwiegendes UE (ein Patient), Übergang in die offene Fortsetzungsstudie CS7 (APPROACH OLE) (ein Patient).</p> <p>In der Volanesorsen-Gruppe wechselten 74 der 75 behandelten Patienten in die Nachbeobachtungsphase nach der Behandlung. Gründe für einen vorzeitigen Abbruch der Nachbeobachtungsphase bei zwölf Patienten innerhalb dieser Gruppe waren: freiwilliger Austritt (sechs Patienten), UE oder schwerwiegendes UE (ein Patient), Untauglichkeit (ein Patient), andere Gründe (vier Patienten).</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Einschluss des ersten Patienten: 05.02.2015 Studienabschluss des letzten Patienten: 24.01.2017 Datenschnitt: 24.01.2017</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

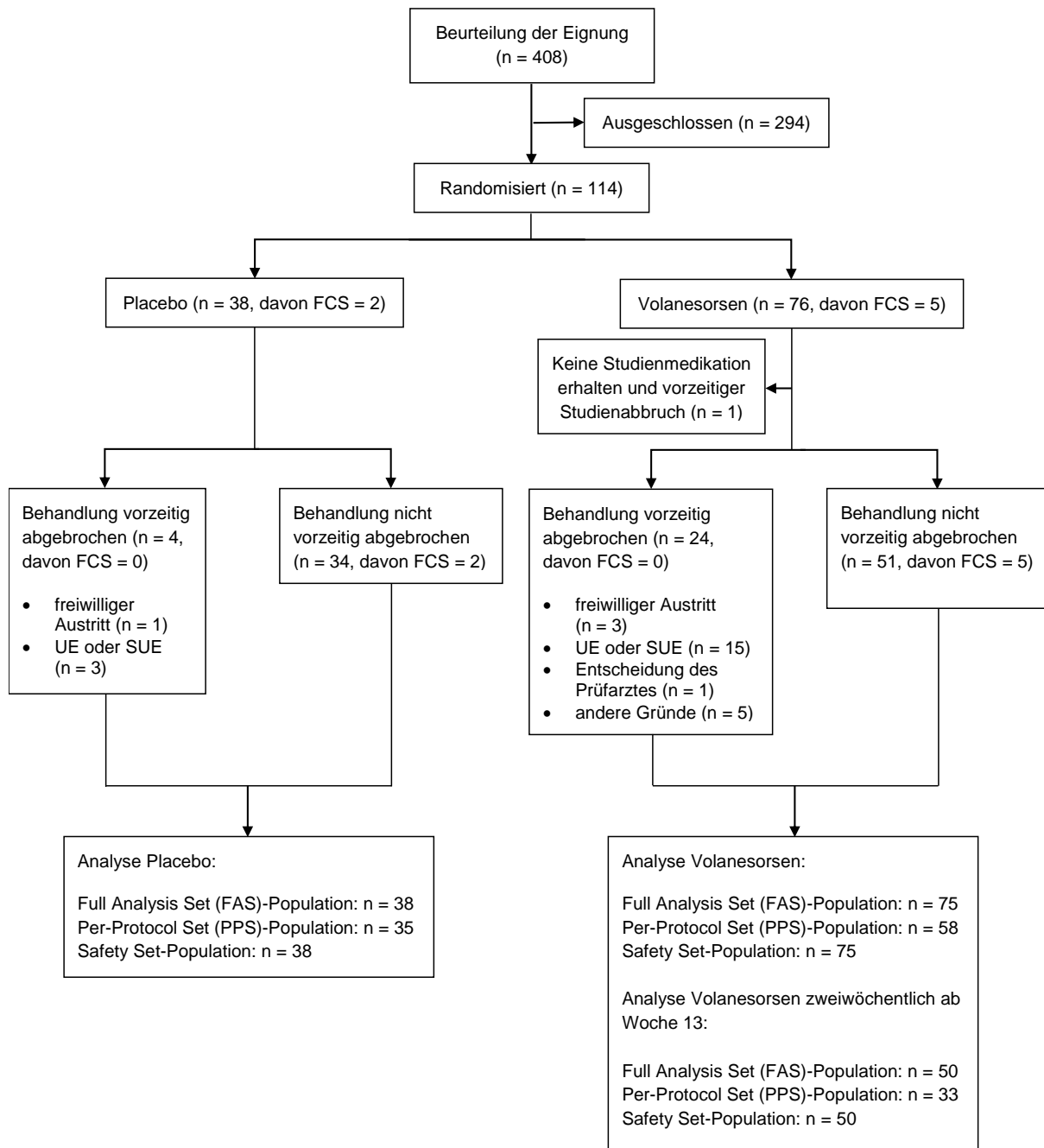


Abbildung 4-5: Patientenfluss der Studie COMPASS gemäß CONSORT.

Tabelle 4-163 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie APPROACH OLE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2	Hintergrund <ul style="list-style-type: none"> • Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale • Theorien bei der Konzeption von Verhaltensinterventionen (für diese Studie nicht zutreffend) 	Bei APPROACH OLE handelt es sich um eine offene Phase III-Fortsetzungsstudie (<i>Open Label Extension</i>). Die Zielsetzung dieser Studie war die Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung und Langzeitbehandlung mit Volanesorsen bei Patienten mit familiärem Chylomikronämiesyndrom (FCS). FCS ist eine schwerwiegende und sehr seltene genetische Erkrankung des Lipidstoffwechsels, die sich durch extrem hohe Triglyzeridwerte im Blutserum auszeichnet. Dabei liegen diese Triglyzeride primär in Chylomikronen vor. Chylomikronen sind mit einem Durchmesser von ungefähr 1 µm die größten Lipoproteinpartikel mit der gleichzeitig geringsten Dichte, deren Lipidkern hauptsächlich Triglyzeride enthält. Sie bilden den wesentlichen Transportweg für aus der Nahrung gewonnene Fette vom Darm in den Rest des Körpers. Die Entstehung von FCS beruht auf einer Funktionsstörung der Lipoproteinlipase (LPL), eines Enzyms, das Triglyzeride hydrolysiert und somit wichtig für den Abbau von Chylomikronen ist.
Methoden		
3	Probanden / Patienten <ul style="list-style-type: none"> • Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans und Plans zur Stichprobennahme (z.B. Städte, Kliniken, Patienten) • Rekrutierungsmethode (z.B. Überweisung, Selbstauswahl), einschließlich der Methode zur Stichprobennahme, falls ein systematischer Plan dazu verwendet wurde • Vorgehensweise bei der Rekrutierung • Umfeld der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden 	Diese laufende Studie ist eine multinationale und multizentrische, offene, einarmige Langzeitstudie, die in 19 Studienzentren in acht Ländern durchgeführt wurde: USA (5), Kanada (4), UK (3), Spanien (3), Frankreich (1), Italien (1), Niederlande (1), Südafrika (1). Die Studie wurde unter der Leitung von Daniel Gaudet, MD, PhD durchgeführt. Einschlusskriterien: <ol style="list-style-type: none"> 1. Schriftliche informierte Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, sowie alle gesetzlich erforderlichen Autorisierungen 2. Alter \geq 18 Jahre zum Zeitpunkt der informierten Einwilligung 3. Gruppen 1 und 2: Zufriedenstellender Abschluss der Studien ISIS 304801-CS6 (APPROACH) oder ISIS 304801-CS16 (COMPASS) Gruppen 2 und 3: Patienten mussten zusätzlich folgende Kriterien erfüllen, um die Studie aufgenommen zu werden: <ol style="list-style-type: none"> a. Krankengeschichte einer Chylomikronämie, die nachgewiesen ist durch die Dokumentation eines trüben Serums (cremige oberste Schicht nach Ultrazentrifugation der Nüchtern-Blutprobe) oder Dokumentation eines Nüchtern-Triglyzeridwertes von \geq 880 mg/dL (10 mmol/L) b. Diagnose von FCS (Typ 1-Hyperlipoproteinämie) durch Dokumentation von folgendem Merkmal: <ul style="list-style-type: none"> - Bestätigung einer bekannten Funktionsverlustmutation (homozygot, <i>compound</i> heterozygot oder doppelt heterozygot) von Typ-1-auslösenden Genen (wie <i>LPL</i>, <i>APOC2</i>, <i>GHIHBP1</i> oder <i>LMF1</i>) c. Gruppe 2: Nüchtern-Triglyzeridwerte von \geq 750 mg/dL (8,4 mmol/L) beim Screening für die Indexstudie ISIS

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>304801-CS16 (COMPASS)</p> <p>Gruppe 3: Nüchtern-Triglyzeridwerte von ≥ 750 mg/dL beim Screening für diese offene Studie</p> <p>4. Fähig und willens, an einer 65-wöchigen Studie teilzunehmen</p> <p>5. Entsprechen eines der folgenden Kriterien:</p> <p>a. Frauen: nicht schwanger und nicht stillend; sterilisiert durch operativen Eingriff (z.B. Okklusion des Eileiters, Hysterektomie, beidseitige Salpingektomie, beidseitige Oophorektomie), postmenopausal (definiert als zwölfmonatige spontane Amenorrhoe in Frauen > 55 Jahren oder als zwölfmonatige spontane Amenorrhoe in Frauen ≤ 55 Jahren, bei denen keine medizinische Ursache vorliegt und bei denen der Spiegel des follikelstimulierenden Hormons im postmenopausalen Wertebereich liegt), enthaltsam*, oder der Patient benutzt, falls in einer sexuellen Beziehung mit einem zeugungsfähigen Partner, ein akzeptables Kontrazeptivum (hormonelles Kontrazeptivum, intrauterines Kontrazeptivum/Intrauterinpeessare oder Kombination von zwei Barrieremethoden (Kombination eines Kondoms oder Femidoms mit Diaphragma, Verhütungsschwamm oder Portiokappe) zusammen mit spermizidhaltigem Schaum/Gel/Film/Creme/Zäpfchen) von der Zeit der Unterzeichnung der informierten Einwilligung bis 13 Wochen nach der letzten Dosierung.</p> <p>b. Männer: sterilisiert durch operativen Eingriff, enthaltsam*, oder der Patient benutzt, falls in einer sexuellen Beziehung mit einer zeugungsfähigen Frau, ein akzeptables Kontrazeptivum (Kondom zusammen mit spermizidhaltigem Schaum/Gel/Film/Creme/Zäpfchen) von der Zeit der Unterzeichnung der informierten Einwilligung bis 13 Wochen nach der letzten Dosierung.</p> <p>*Enthaltbarkeit war nur akzeptabel, wenn diese im Einklang mit dem bevorzugten oder üblichen Lebensstil des Patienten war. Eine periodische Enthaltbarkeit (z.B. nach Kalender, Eisprung, symptothermaler Methode, nach Eisprung), Erklärung einer Enthaltbarkeit für die Dauer der Studie und Coitus interruptus wurden nicht als Verhütungsmethoden akzeptiert.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>1. Auftreten eines neuen Zustands oder Verschlimmerung eines bereits bestehenden Zustands, der nach Ansicht des Prüfarztes den Patienten ungeeignet für die Studienteilnahme gemacht hätte oder der die Studienteilnahme oder den Studienabschluss des Patienten behindert hätten</p> <p>2. Nicht willens, die Anforderungen an den Lebensstil einzuhalten (akzeptable Methoden zur Verhütung; Fasten von mindestens zehn Stunden und vorzugsweise nicht mehr als zwölf Stunden vor Entnahme einer Nüchtern-Blutprobe; Einhaltung einer Diät von ≤ 20 g Fett pro Tag während der Studie; kein Alkoholkonsum)</p> <p>Ausschlusskriterien für Gruppe 3 (Patienten, die nicht an einer Indexstudie teilgenommen haben):</p> <p>1. Diabetes mellitus mit einem der folgenden Kriterien:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> a. neu diagnostiziert innerhalb von zwölf Wochen des Screenings b. Glykohämoglobin (HbA1c) $\geq 9,0$ % beim Screening c. kürzliche Änderung der anti-diabetischen pharmakologischen Therapie (Veränderung der Dosierung oder Hinzunahme eines weiteren Medikaments innerhalb von zwölf Wochen des Screenings [Ausnahme: ± 10 Einheiten Insulin]) d. voraussichtliche Notwendigkeit zur Änderung der Dosis oder der Art der Medikation während der Behandlungsphase der Studie (Ausnahme: ± 10 Einheiten Insulin) e. derzeitige Einnahme von <i>Glucagon-like peptide 1</i> (GLP-1)-Agonisten <ol style="list-style-type: none"> 2. Schwere Hypertriglyzeridämie mit anderer Ursache als FCS 3. Aktive Pankreatitis innerhalb von vier Wochen des Screenings 4. Krankengeschichte innerhalb von sechs Monaten des Screenings von akuter oder instabiler kardiologischer Ischämie (Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom, neu beginnende Angina), Schlaganfall, transiente ischämische Attacke oder instabile Herzinsuffizienz, die eine Veränderung der Medikation bedingt) oder größerer operativer Eingriff innerhalb von drei Monaten des Screenings 5. Einer der folgenden Laborparameter beim Screening: <ol style="list-style-type: none"> a. Leber: <ul style="list-style-type: none"> - totales Bilirubin $>$ obere Grenze des Normalwertes (ULN), es sei denn, es besteht bereits eine Diagnose eines dokumentierten Gilbert-(Meulengracht)-Syndroms, wobei in diesem Fall der totale Bilirubinwert ≤ 3 mg/dL gewesen sein muss - Alanin-Aminotransferase (ALT) $> 2,0 \times$ ULN - Aspartat-Aminotransferase (AST) $> 2,0 \times$ ULN b. Niere: <ul style="list-style-type: none"> - persistierend positiv (zwei von drei aufeinanderfolgenden Tests $\geq 1+$) für Protein auf Urinteststreifen. Im Falle eines positiven Tests konnte die Befähigung zur Studienteilnahme durch eine quantitative Messung der totalen Proteinmenge im Urin von < 500 mg/24 Stunden bestätigt werden. - persistierend positiv (zwei von drei hintereinander folgenden Tests \geq positive Spuren) für Blut auf Urinteststreifen. Im Falle eines positiven Tests konnte die Befähigung zur Studienteilnahme durch eine mikroskopische Untersuchung des Urins mit ≤ 5 Erythrozyten pro Gesichtsfeld bei 400-facher Vergrößerung bestätigt werden. - geschätzte Kreatinin-Clearance berechnet nach der Cockcroft-Gault-Formel von < 50 mL/min (<i>Modification of Diet in Renal Disease</i> [MDRD]- oder <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i> [CKD-EPI]-Formeln konnten anstelle der Cockcroft-Gault-Formel zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate [GFR]

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bei Patienten mit geringem Körpergewicht und nach Diskussion mit dem medizinischen Monitor des Sponsors genutzt werden)</p> <ul style="list-style-type: none"> c. Herz-Troponin I > ULN beim Screening d. LDL-C > 130 mg/dL (3,4 mmol/L) beim Screening e. Alle weiteren Abnormitäten bei Laboruntersuchungen, die nach Meinung des Prüfarztes oder des Sponsors den Patienten ungeeignet für den Studieneinschluss gemacht hätten <ol style="list-style-type: none"> 6. Unkontrollierter Bluthochdruck (Blutdruck > 160/100 mm Hg) 7. Krankengeschichte einer hämorrhagischen Diathese oder Koagulopathie oder klinisch signifikante Abnormitäten von Gerinnungsfaktoren beim Screening 8. Krankengeschichte eines Herzversagens mit einem <i>New York Heart Association</i>-Wertes größer als Klasse II 9. Aktive Infektion, die eine systemische antivirale oder antimikrobielle Therapie erforderlich macht, die nicht vor Beginn des ersten Studientages abgeschlossen war 10. Bekannte Krankengeschichte oder positiver Test für das humane Immundefizienz-Virus, Hepatitis C oder chronische Hepatitis B 11. Maligne Erkrankung innerhalb von fünf Jahren, mit der Ausnahme eines erfolgreich behandelten Basalzellkarzinoms oder Plattenepithelkarzinoms der Haut oder eines in situ-Karzinoms des Gebärmutterhalses 12. Behandlung mit einem anderen experimentellen Medikament, einem Biologikum oder einem Medizinprodukt innerhalb von einem Monat des Screenings oder innerhalb von fünf Halbwertszeiten des experimentellen Medikaments, je nachdem, welcher Zeitraum länger war 13. Nicht willens, die Anforderungen an den Lebensstil einzuhalten (akzeptable Methoden zur Verhütung; Fasten von mindestens zehn Stunden und vorzugsweise nicht mehr als zwölf Stunden vor Entnahme einer Nüchtern-Blutprobe; Einhaltung einer Diät von ≤ 20 g Fett pro Tag während der Studie; kein Alkoholkonsum) 14. Einnahme folgender Mittel: <ul style="list-style-type: none"> a. Statine, Omega-3-Fettsäuren (verschreibungspflichtig und nicht verschreibungspflichtig) oder Fibrate, es sei denn, es besteht eine stabile Dosierung für mindestens drei Monate vor dem Screening und das Behandlungsschema wird voraussichtlich während der Behandlungsphase der Studie konstant bleiben. Patienten, die nicht verschreibungspflichtige Omega-3-Fettsäuren einnehmen, sollten möglichst bei demselben Produkt während der gesamten Studie bleiben. b. Nicotinsäure oder Derivate der Nicotinsäure innerhalb von vier Wochen vor dem Screening c. systemische Kortikosteroide oder anabole Steroide innerhalb von sechs Wochen vor dem Screening, es sei denn, dies ist vom medizinischen Monitor des Sponsors zugelassen d. atypische antipsychotische Medikation (z.B. Olanzapin oder

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Clozapin), es sei denn, es liegt eine stabile Dosierung für mindestens drei Monate vor dem Screening vor und Dosierung und Behandlungsschema sind voraussichtlich während der gesamten Studiendauer stabil</p> <p>e. antihypertensive Medikation, es sei denn, es liegt eine stabile Dosierung für mindestens vier Wochen vor dem Screening vor und Dosierung und Behandlungsschema sind voraussichtlich während der gesamten Behandlungsdauer konstant</p> <p>f. Genterapie mit Glybera® innerhalb von zwei Jahren vor dem Screening</p> <p>g. orale Antikoagulanzen (z.B. Warfarin, Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban), es sei denn, es liegt eine stabile Dosierung für mindestens vier Wochen vor dem Screening vor und es werden regelmäßige klinische Untersuchungen durchgeführt</p> <p>h. Tamoxifen, Östrogene oder Progestine, es sei denn, es liegt eine stabile Dosierung für mindestens vier Monate vor dem Screening vor und Dosierung und Behandlungsschema sind voraussichtlich während der gesamten Behandlungsdauer konstant</p> <p>i. Plasmapherese innerhalb von vier Wochen vor dem Screening oder geplant während der Studie</p> <p>j. vorherige Exposition von Volanesorsen</p> <p>k. jede weitere Medikation, es sei denn, diese ist für mindestens vier Wochen vor dem Screening stabil (gelegentlicher oder intermittierender Gebrauch von nicht verschreibungspflichtigen Medikamenten erlaubt nach Rücksprache mit dem Prüfarzt)</p> <p>15. Blutspende zwischen 50 und 499 mL innerhalb von 30 Tagen des Screenings oder bei > 499 mL innerhalb von 60 Tagen des Screenings</p> <p>16. Bekannte Hypersensitivität gegenüber einem der Hilfsstoffe der Studienmedikation (Volanesorsen oder Placebo)</p> <p>17. Jeder andere Zustand, der nach Meinung des Prüfarztes oder des Sponsors einen Patienten für die Studienteilnahme ungeeignet gemacht hätte oder die Studienteilnahme oder den Studienabschluss des Patienten behindert hätten</p>
4	<p>Interventionen</p> <p>Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhalt: Was wurde gegeben? • Verabreichungsmethode: Wie wurde der Inhalt gegeben? • Verabreichungseinheit: Wie wurden die Patienten 	<p>Volanesorsen verabreicht als subkutane Injektion (1,5 mL, 300 mg Volanesorsen-Natrium), einmal wöchentlich, Woche 1–52, möglichst am gleichen Wochentag; Selbstverabreichung nach angemessenem Training des Patienten oder der pflegenden Person möglich; empfohlene Injektionsstellen beinhalten Bauch, Oberschenkel und die Rückseite des Oberarms</p> <p>Patienten, die in einer Indexstudie (ISIS 304801-CS6, ISIS 304801-CS16) aus Gründen der Sicherheit oder Verträglichkeit eine reduzierte Dosis oder Dosierungsfrequenz erhielten, wurden auch weiterhin mit dieser reduzierten Dosis oder Dosierungsfrequenz behandelt; Patienten, die dem Studienprotokoll-Amendment 4 der Indexstudie ISIS 304801-CS16 nach 13 Wochen auf eine reduzierte Dosis oder Dosierungsfrequenz umgestellt wurden, konnten in dieser Studie jedoch auch wieder wöchentlich mit 300 mg</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>während der Verabreichung eingeteilt?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verabreicher: Wer verabreichte die Intervention? • Umfeld: Wo wurde die Intervention verabreicht? • Expositionsmenge und -dauer: Wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? • Zeitspanne: Wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? • Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z.B. Anreize) 	<p>Volanesorsen-Natrium behandelt werden.</p> <p>Eine Unterbrechung der Dosierung und/oder eine Dosisreduktion bzw. eine Reduktion der Dosierungsfrequenz konnten aus Gründen der Sicherheit und Verträglichkeit erlaubt sein. Jede dieser Dosierungsanpassungen mussten vorher mit dem medizinischen Monitor der Studie diskutiert und von diesem genehmigt sein. Bis zu zwei Dosisanpassungen waren erlaubt. Patienten konnten eine Unterbrechung der Dosierung aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder einer zu niedrigen Thrombozytenzahl dem Studienprotokoll entsprechend und nach Beratung mit dem medizinischen Monitor der Studie einlegen.</p>
5	<p>Zielsetzungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spezifische Studienziele und Hypothesen 	<p>Die Zielsetzung dieser Studie war die Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung und Langzeitbehandlung mit Volanesorsen bei Patienten mit FCS.</p>
6	<p>Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie beispielsweise psychometrische und biometrische Eigenschaften 	<p>Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prozentuale und absolute Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte im Vergleich zum Basiswert - Häufigkeit und Schwere patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Behandlungsphase - Prozentuale Veränderung und Veränderung weiterer Nüchternwerte für Lipidparameter im Vergleich zum Basiswert, darunter Gesamtcholesterin, non-HDL-C, apoB, HDL-C, apoA-1, VLDL-C, LDL-C - Prozentuale Veränderung der Nüchternwerte für das Gesamt-ApoC-III im Vergleich zum Basiswert - Veränderung der Lebensqualität gemessen anhand der Fragebögen EQ-5D und SF-36 im Vergleich zum Basiswert - Ereignisrate unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden - Häufigkeit weiterer Symptome: eruptive Xanthome, retinale Lipämien <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl und prozentualer Anteil von Patienten, die unerwünschte Ereignisse (UE) berichten, darunter Ereignisse unabhängig bestätigter Pankreatitiden und schwere kardiale Komplikationen (MACE), lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle (<i>Local Cutaneous Reaction at the Injection Site</i>, LCRIS), grippeähnliche Reaktionen (<i>Flu-Like Reactions</i>, FLR) und Reduktion der Thrombozyten - Weitere Sicherheitsendpunkte (Veränderung bei Vitalzeichen und Gewicht im Vergleich zum Basiswert, Befunde körperlicher Untersuchungen, Veränderung bei klinischen Labortests)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(Serumchemie, Hämatologie, Koagulation, Urinanalyse) im Vergleich zum Basiswert, Befunde bei Echokardiographien, Ergebnisse einer 12-Kanal-Echokardiographie, Gebrauch erlaubter begleitender Medikamente, Veränderung von Magnetresonanztomographien im Vergleich zum Basiswert)
7	<p>Fallzahl</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln 	<p>Fallzahl: Da es sich um eine offene, einarmige Langzeitstudie handelt, wurde keine Fallzahlbestimmung durchgeführt.</p> <p>Zwischenanalysen: Eine Interimsanalyse kann durchgeführt werden, nachdem der letzte Patient die für Woche 13 angesetzte Untersuchung in der APPROACH OLE-Studie hatte oder nachdem die Studiendatenbanken für die Indexstudien ISIS 304801-CS6 (APPROACH) und ISIS 304801-CS16 (COMPASS) geschlossen und entblindet waren.</p> <p>Abbruchregeln: Es gab keine Regeln für einen vorzeitigen Studienabbruch.</p>
8	<p>Zuweisungsmethode</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z.B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z.B. Blockbildung, Stratifizierung, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z.B. Matching) 	<p>Eine Randomisierung wurde nicht durchgeführt, da es sich um eine offene, einarmige Langzeitstudie handelt. Jeder in die Studie eingeschlossene Patient wurde mit Volanesorsen behandelt.</p>
9	<p>Verblindung</p> <p>Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und 	<p>Eine Verblindung lag nicht vor, da es sich um eine offene, einarmige Langzeitstudie handelt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	wie sie bewertet wurde	
10	<p>Analyseeinheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Interventionen zu beurteilen (z.B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analyseverfahren anzugeben, die dies berücksichtigt (z.B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen durch den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse) 	Bezeichnung der kleinsten analysierten Einheit: Patient
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primär(en) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen wie z.B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation fehlender Werte • Verwendete statistische Software oder Programme 	<p>Definition der Populationen zur Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Full Analysis Set (FAS)-Population:</u> Alle Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden und mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhielten und einen Basiswert für Triglyzeride hatten, wurden als praktikable <i>Intent-To-Treat</i> (ITT)-Population definiert. - <u>Per-Protocol Set (PPS)-Population:</u> Teilmenge der FAS-Population, die mindestens neun der nach Studienprotokoll definierten ersten 13 Dosierungen erhielten und die keine wesentlichen Abweichungen vom Studienprotokoll aufwiesen, die eine Auswirkung auf die Bewertung von Wirksamkeit und Pharmakodynamik hätten. Die PPS-Population wird vor Schließung der Studiendatenbank definiert. <p>Definition der Population zur Auswertung der Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Safety Set-Population:</u> Alle Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden und mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhielten. <p>Statistische Auswertung wesentlicher Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Deskriptive Analysen inklusive der Anzahl, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Standardfehler, Interquartilsabstand (25 %-Quantil, 75 %-Quantil), Bereich (Minimum, Maximum) für kontinuierliche Variablen - Deskriptive Analysen inklusive Ereignisse, Prozentzahlen für kategoriale Variablen - Bericht des p-Wertes wenn angezeigt
Resultate		
12	Patientenfluss	Diese Studie besteht aus einer höchstens zwei Wochen (Gruppe 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gesichtet werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden • Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden • Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten • Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abgeschlossen oder das Follow-up nicht abgeschlossen (<i>lost to follow-up</i>) haben, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen <p>Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen</p>	<p>und 2) bzw. höchstens acht Wochen (Gruppe 3) dauernden Phase des Screenings und der Qualifikation und einer Behandlungsphase von 52 Wochen. Die Phase des Screenings und der Qualifikation für die Gruppe 3 enthält außerdem eine mindestens sechswöchige Phase der Diätstabilisierung. Nach Abschluss der Behandlungsphase können die Patienten an einem <i>Expanded Access Program</i> teilnehmen oder die Dosierung für weitere 52 Wochen aufrechterhalten, bis ein solches Programm in dem jeweiligen Land genehmigt und angelaufen ist. Patienten, die nicht an einem solchen Programm teilnehmen, wechseln in eine Nachbeobachtungsphase mit einer Dauer von 13 Wochen.</p> <p>Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 06.01.2017 waren 29 Patienten in die Studie aufgenommen, von denen 18 Patienten behandlungsnaiv und elf Patienten Volanesorsen-vorbehandelt waren. Bis auf einen behandlungsnaiven Patienten aus der Indexstudie COMPASS stammten alle anderen Patienten aus der Indexstudie APPROACH.</p> <p>Zum Zeitpunkt des Datenschnitts befanden sich noch 16 behandlungsnaive Patienten und zehn Volanesorsen-vorbehandelte Patienten in der Studie, drei Patienten hatten die Studie zu diesem Zeitpunkt abgebrochen.</p> <p>Der Hauptgrund für den Abbruch war:</p> <ul style="list-style-type: none"> - behandlungsnaive Patienten: gesamt n = 2 <ul style="list-style-type: none"> • UE oder schwerwiegendes UE (SUE): n = 2 - Volanesorsen-vorbehandelte Patienten: gesamt n = 1 <ul style="list-style-type: none"> • UE oder schwerwiegendes UE (SUE): n = 1 <p>Zusammenfassende Zahlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bis zum Datenschnitt eingeschlossene Patienten: <ul style="list-style-type: none"> behandlungsnaive Patienten: 18 Volanesorsen-vorbehandelte Patienten: 11 • FAS-Population: <ul style="list-style-type: none"> behandlungsnaive Patienten: 18 Volanesorsen-vorbehandelte Patienten: 11 • <i>Safety Set</i>: <ul style="list-style-type: none"> behandlungsnaive Patienten: 18 Volanesorsen-vorbehandelte Patienten: 11 <p>Der auch im EPAR dargestellte Datenschnitt vom 20.06.2018 berichtet Daten von insgesamt 68 Patienten, von denen 51 Patienten behandlungsnaiv und 17 Patienten Volanesorsen-vorbehandelt waren. Unter den behandlungsnaiven Patienten waren 19 neu in die Studie APPROACH OLE aufgenommene Patienten sowie 30 Placebo-behandelte Patienten aus der Indexstudie APPROACH (CS6) und zwei Placebo-behandelte Patienten aus den Indexstudie COMPASS (CS16). 14 Volanesorsen-vorbehandelte Patienten stammten aus der Indexstudie APPROACH (CS6-Volanesorsen) und drei Volanesorsen-vorbehandelte Patienten aus der Indexstudie COMPASS (CS16-Volanesorsen).</p> <p>Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten insgesamt 37 Patienten die Woche 52 der Behandlung abgeschlossen (30 behandlungsnaive Patienten, sechs CS6-Volanesorsen-Patienten und ein CS16-Volanesorsen-Patient), 21 Patienten waren bis zu diesem Zeitpunkt</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ausgeschieden.</p> <p>Der Hauptgrund für den Abbruch war:</p> <ul style="list-style-type: none"> - behandlungsnaive Patienten: gesamt n = 14 <ul style="list-style-type: none"> • UE oder schwerwiegendes UE (SUE): n = 8 • freiwilliger Austritt: n = 5 • Entscheidung des Prüfarztes: n = 1 - Volanesorsen-vorbehandelte Patienten aus der Indexstudie APPROACH: gesamt n = 7 <ul style="list-style-type: none"> • UE oder schwerwiegendes UE (SUE): n = 5 • freiwilliger Austritt: n = 2 - Volanesorsen-vorbehandelte Patienten aus der Indexstudie COMPASS: gesamt n = 0 <p>Zusammenfassende Zahlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bis zum Datenschnitt eingeschlossene Patienten: <ul style="list-style-type: none"> behandlungsnaive Patienten: 51 Volanesorsen-vorbehandelte Patienten: 17 • FAS-Population: <ul style="list-style-type: none"> behandlungsnaive Patienten: 51 Volanesorsen-vorbehandelte Patienten: 17 • <i>Safety Set</i>: <ul style="list-style-type: none"> behandlungsnaive Patienten: 51 Volanesorsen-vorbehandelte Patienten: 17
13	Rekrutierung <ul style="list-style-type: none"> • Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen 	Erster Patient eingeschlossen: 23.12.2015 Letzter Patient hat Studie abgeschlossen: keine Angabe, Studie lief zur Zeit des Datenschnitts noch Datenschnitt: 06.01.2017 Im EPAR berichteter Datenschnitt: 20.06.2018
a: nach TREND 2004.		

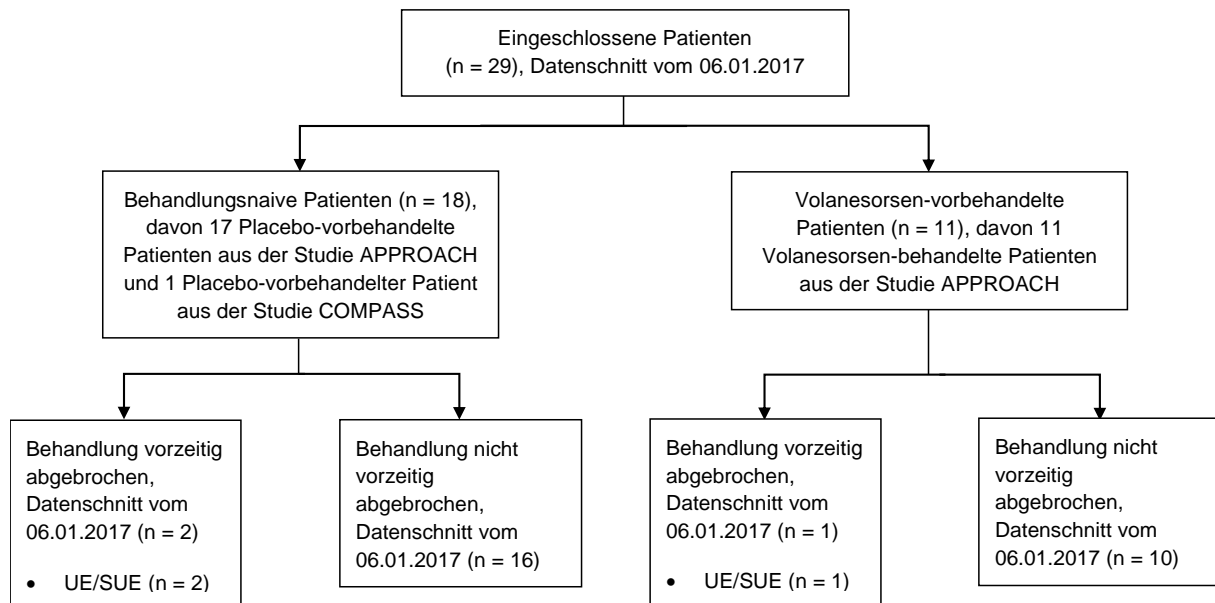


Abbildung 4-6: Patientenfluss der Studie APPROACH OLE gemäß TREND (Datenschnitt vom 06.01.2017).

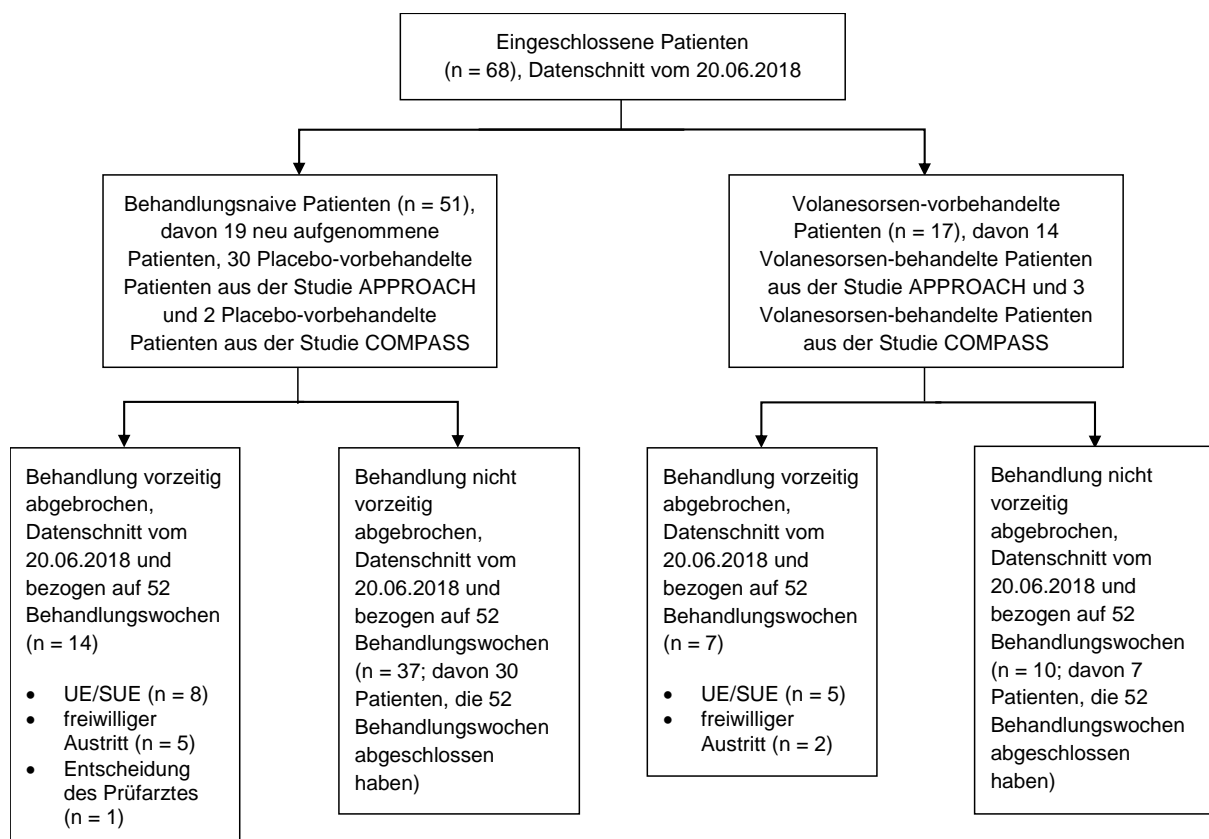


Abbildung 4-7: Patientenfluss der Studie APPROACH OLE gemäß TREND (Datenschnitt vom 20.06.2018).

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 4-164 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie APPROACH

Studie: The Approach Study: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of ISIS 304801 Administered Subcutaneously to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zu: VOLANESORSEN (ISIS 304801) ISIS 304801-CS6 The Approach Study Report A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of ISIS 304801 Administered Subcutaneously to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS)	APPROACH CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie APPROACH handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie im Parallelgruppendesign.

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 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 Studie wurde doppelblind durchgeführt. Alle Patienten, das Studienpersonal, die Monitore und der Sponsor waren während der gesamten Studiendauer bis zum Datenbankschluss verblindet. Ergebnisse der Messungen des Lipidprofils waren für diese Personengruppen nicht einsehbar. Volanesorsen und Placebo wurden in Fertigspritzen zur Verfügung gestellt, die Administration erfolgte bei beiden Wirkstoffen subkutan.

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

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Alle Patienten, das Studienpersonal, die Monitore und der Sponsor waren während der gesamten Studiendauer bis zum Datenbankschluss verblindet. Ergebnisse der Messungen des Lipidprofils waren für diese Personengruppen nicht einsehbar. Volanesorsen und Placebo wurden in Fertigspritzen zur Verfügung gestellt, die Administration erfolgte bei beiden Wirkstoffen subkutan.

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 APPROACH handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt, die Gruppenzuteilung war verdeckt. Alle Patienten, das Studienpersonal, die Monitore und der Sponsor waren während der gesamten Studie verblindet. Die Berichterstattung aller relevanten Endpunkte erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, das Studienpersonal, die Monitore und der Sponsor waren während der gesamten Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar 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 hochBegründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes fand durch verblindete Personen statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, und es gab darüber hinaus keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.

Endpunkt: Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, das Studienpersonal, die Monitore und der Sponsor waren während der gesamten Studie verblindet.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar 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:

Die Erhebung des Endpunktes fand durch verblindete Personen statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, und es gab darüber hinaus keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.

Endpunkt: Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, das Studienpersonal, die Monitore und der Sponsor waren während der gesamten Studie verblindet.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar 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:

Die Erhebung des Endpunktes fand durch verblindete Personen statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, und es gab darüber hinaus keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.

Endpunkt: Veränderung des Gesundheitszustands anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQol-5 Dimension (EQ-5D) Questionnaire**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, das Studienpersonal, die Monitore und der Sponsor waren während der gesamten Studie verblindet.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar 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:

Die Erhebung des Endpunktes fand durch verblindete Personen statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, und es gab darüber hinaus keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.

Endpunkt: Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey (SF-36)***1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, das Studienpersonal, die Monitore und der Sponsor waren während der gesamten Studie verblindet.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar 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:

Die Erhebung des Endpunktes fand durch verblindete Personen statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, und es gab darüber hinaus keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.

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

Alle Patienten, das Studienpersonal, die Monitore und der Sponsor waren während der gesamten Studie verblindet.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes fand durch verblindete Personen statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, und es gab darüber hinaus keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.

Tabelle 4-165 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie COMPASS

Studie: The COMPASS Study: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ISIS 304801 administered subcutaneously to patients with hypertriglyceridemia

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zu: Volanesorsen (ISIS 304801) ISIS 304801-CS16 The COMPASS Study A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ISIS 304801 administered subcutaneously to patients with hypertriglyceridemia	COMPASS CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie COMPASS handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie im Parallelgruppendesign.

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 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 Studie wurde doppelblind durchgeführt. Alle Patienten, das Studienpersonal, die Monitore und der Sponsor waren während der gesamten Studiendauer bis zum Datenbankschluss verblindet. Ergebnisse der Messungen des Lipidprofils waren für diese Personengruppen nicht einsehbar. Volanesorsen und Placebo wurden in Fertigspritzen zur Verfügung gestellt, die Administration erfolgte bei beiden Wirkstoffen subkutan.

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

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Alle Patienten, das Studienpersonal, die Monitore und der Sponsor waren während der gesamten Studiendauer bis zum Datenbankschluss verblindet. Ergebnisse der Messungen des Lipidprofils waren für diese Personengruppen nicht einsehbar. Volanesorsen und Placebo wurden in Fertigspritzen zur Verfügung gestellt, die Administration erfolgte bei beiden Wirkstoffen subkutan.

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 COMPASS handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt, die Gruppenzuteilung war verdeckt. Alle Patienten, das Studienpersonal, die Monitore und der Sponsor waren während der gesamten Studie verblindet. Die Berichterstattung aller relevanten Endpunkte erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, das Studienpersonal, die Monitore und der Sponsor waren während der gesamten Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar 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 hochBegründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes fand durch verblindete Personen statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, und es gab darüber hinaus keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.

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

Alle Patienten, das Studienpersonal, die Monitore und der Sponsor waren während der gesamten Studie verblindet.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes fand durch verblindete Personen statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, und es gab darüber hinaus keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.

Tabelle 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie APPROACH OLE

Studie: The APPROACH Open-Label Study Report: An Open-Label Study of Volanesorsen Administered Subcutaneously to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zu: Volanesorsen (ISIS 304801) ISIS 304801-CS7 The APPROACH Open-Label Study Report Interim An Open-Label Study of Volanesorsen Administered Subcutaneously to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS)	APPROACH OLE CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie APPROACH OLE handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische
Langzeitstudie.

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:

Bei der Studie APPROACH OLE handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische
Langzeitstudie.

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:

Bei der Studie APPROACH OLE handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie.

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie APPROACH OLE handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie.

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

Bei der Studie APPROACH OLE handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie.

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 diesem Studiendesign muss grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden, auch wenn eine Einschätzung des Verzerrungspotentials aufgrund der in Abschnitt 4.2.4 gegebenen Kriterien nicht zielführend ist.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie APPROACH OLE handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie.

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

Bei der Studie APPROACH OLE handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie.

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:

Bei der Studie APPROACH OLE handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie. Solche Studien gelten prinzipiell als hoch verzerrt.

Endpunkt: Häufigkeit und Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie APPROACH OLE handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Bei der Studie APPROACH OLE handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie.

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:

Bei der Studie APPROACH OLE handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie. Solche Studien gelten prinzipiell als hoch verzerrt.

Endpunkt: Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie APPROACH OLE handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Bei der Studie APPROACH OLE handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie.

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:

Bei der Studie APPROACH OLE handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie. Solche Studien gelten prinzipiell als hoch verzerrt.

Endpunkt: Veränderung des Gesundheitszustands anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQol-5 Dimension (EQ-5D) Questionnaire

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie APPROACH OLE handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Bei der Studie APPROACH OLE handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie.

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:

Bei der Studie APPROACH OLE handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie. Solche Studien gelten prinzipiell als hoch verzerrt.

Endpunkt: Veränderung der Lebensqualität anhand des *Short Form (36) Health Survey (SF-36)***1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie APPROACH OLE handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Bei der Studie APPROACH OLE handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie.

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:

Bei der Studie APPROACH OLE handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie. Solche Studien gelten prinzipiell als hoch verzerrt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie APPROACH OLE handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Bei der Studie APPROACH OLE handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie.

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:

Bei der Studie APPROACH OLE handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie. Solche Studien gelten prinzipiell als hoch verzerrt.

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:
