

# Nutzenbewertung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach  
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden  
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

**5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

**Wirkstoff: Volanesorsen**

Datum der Veröffentlichung: 15. November 2019

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis .....	6
Hintergrund.....	7
1 Fragestellung.....	8
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien.....	10
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung .....	10
2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studie .....	12
2.3 Endpunkte.....	25
2.3.1 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	25
2.3.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte .....	26
2.4 Statistische Methoden .....	40
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....	44
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie.....	47
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation .....	47
3.2 Mortalität .....	53
3.3 Morbidität .....	53
3.4 Lebensqualität .....	57
3.5 Sicherheit.....	59
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	65
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Volanesorsen.....	65
4.2 Design und Methodik der Studie .....	66
4.3 Mortalität .....	68
4.4 Morbidität.....	68
4.5 Lebensqualität .....	70
4.6 Sicherheit.....	71
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	74
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung .....	75
Referenzen .....	78
Anhang .....	80

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über Studien zu Volanesorsen.....	10
Tabelle 2:	Charakterisierung APPROACH-Studie.....	12
Tabelle 3:	Relevante Änderungen des Studienprotokolls der APPROACH-Studie .....	20
Tabelle 4:	Charakterisierung der Intervention in der APPROACH-Studie .....	22
Tabelle 5:	Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der APPROACH-Studie.....	25
Tabelle 6:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität .....	26
Tabelle 7:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität .....	33
Tabelle 8:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit.....	36
Tabelle 9:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der APPROACH-Studie .....	39
Tabelle 10:	Verzerrungspotential der Studie APPROACH-Studie.....	45
Tabelle 11:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie APPROACH.....	45
Tabelle 12:	Allgemeine Angaben APPROACH-Studie.....	47
Tabelle 13:	Charakterisierung der Studienpopulation in der APPROACH-Studie.....	50
Tabelle 14:	Begleitmedikationen ( $\geq 10\%$ ) in der APPROACH-Studie – Sicherheitspopulation..	51
Tabelle 15:	Ergebnisse für die prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte im Vergleich zu Baseline während der Behandlungsphase in der APPROACH-Studie – FAS-Population.....	54
Tabelle 16:	Häufigkeit unabhängig bestätigter Pankreatitiden während der Behandlungsphase in der APPROACH-Studie – FAS-Population.....	56
Tabelle 17:	Ergebnisse für die EQ-5D-VAS im Vergleich zu Baseline in der APPROACH-Studie – FAS-Population.....	56
Tabelle 18:	Ergebnisse zum gewichteten Summenscore für den SF-36 im Vergleich zu Baseline in der APPROACH-Studie – FAS-Population .....	57
Tabelle 19:	Responderanalysen für den SF-36 im Vergleich zu Baseline in der APPROACH-Studie – FAS-Population.....	59
Tabelle 20:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in der APPROACH-Studie.....	60
Tabelle 21:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE als Sensitivitätsanalyse (Post-hoc-Auswertung) in der APPROACH-Studie.....	60
Tabelle 22:	UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ in der APPROACH-Studie – Sicherheitspopulation.....	61
Tabelle 23:	Schwere UE mit Inzidenz $\geq 5\%$ in der APPROACH-Studie – Sicherheitspopulation .....	62
Tabelle 24:	SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ in der APPROACH-Studie – Sicherheitspopulation .....	63
Tabelle 25:	(Prä-)spezifizierte UE von besonderem Interesse in der APPROACH-Studie – Sicherheitspopulation.....	63
Tabelle 26:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der APPROACH-Studie .....	75

Tabelle 27: Charakterisierung Studie APPROACH OLE .....	80
Tabelle 28: Charakterisierung der Intervention in der Studie APPROACH OLE .....	84
Tabelle 29: Allgemeine Angaben der Studie APPROACH OLE für Personen, welche innerhalb der APPROACH-Studie mit Volanesorsen vorbehandelt wurden (Datenschnitt: 20.06.2018).....	86
Tabelle 30: Charakterisierung der Studienpopulation von APPROACH OLE für Personen, welche innerhalb der APPROACH-Studie mit Volanesorsen vorbehandelt wurden (Datenschnitt: 20.06.2018) .....	86

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Empfehlungen zur Durchführung und Überwachung der Therapie mit Volanesorsen .....	9
Abbildung 2: Patientenfluss APPROACH-Studie gemäß CONSORT. ....	19
Abbildung 3: Rücklaufquote des elektronischen Schmerztagebuches innerhalb der 52-wöchigen Behandlungsphase [Eigene Berechnung] .....	55
Abbildung 4: Patientenfluss der Studie APPROACH OLE zum Datenschnitt 20.06.2018 gemäß CONSORT .....	83

## Abkürzungsverzeichnis

AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
ANCOVA	Kovarianzanalyse
CRF	Case Report Form
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens
FAS	Full Analysis Set
FCS	Familiäres Chylomikronämie-Syndrom
FDA	U. S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
IXRS	Interactive Voice-/Web-Response System
LPL	Lipoproteinlipase
LS-Mean	Kleinste-Quadrate-Methode (Least Square Mean)
MCS	Psychische Summenskala (Mental Component Summary)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
NOCB	Next Observation Carried Back
PT	Preferred Term/s
PCS	Körperliche Summenskala (Physical Component Summary)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SF-36	36-Item Short Form Health Survey (Fragebogen)
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
ULN	Obere Grenze des Normalwertes (Upper Limit of Normal)
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

## Hintergrund

Volanesorsen ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Volanesorsen zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den European Public Assessment Report (EPAR)), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Volanesorsen in seiner Sitzung am 12. November 2019 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 12. August 2019 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. November 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

## 1 Fragestellung

Volanesorsen (Waylivra®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

Volanesorsen ist angezeigt für die unterstützende Behandlung neben einer Diät bei erwachsenen Patienten mit genetisch bestätigtem Familiären Chylomikronämie-Syndrom (FCS) und einem hohen Risiko für Pankreatitis, bei denen das Ansprechen auf eine Diät und eine triglyceridsenkende Therapie unzureichend war [2].

Gemäß zentralem Zulassungsverfahren erhielt Volanesorsen (Waylivra®) am 3. Mai 2019 eine bedingte Marktzulassung (conditional marketing authorisation). Nähere Informationen siehe Kapitel 4.1.

Gemäß Zulassung wird folgendes Dosierungsschema empfohlen [2].

### Dosierung

- Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 285 mg in 1,5 ml Injektionslösung, die über 3 Monate einmal wöchentlich subkutan verabreicht wird. Nach 3 Monaten ist die Dosisfrequenz auf 285 mg alle 2 Wochen zu reduzieren.
- Bei Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme der Serumtriglyzeride  $< 25\%$  oder wenn nach 3 Monaten Behandlung mit Volanesorsen 285 mg/Woche keine Serumtriglyzeridwerte unter 22,6 mmol/l erreicht werden, muss die Behandlung jedoch abgesetzt werden.
- Nach 6 Monaten Behandlung mit Volanesorsen sollte eine Erhöhung der Dosisfrequenz auf 285 mg/Woche in Betracht gezogen werden, wenn laut betreuendem erfahrenen ärztlichen Fachpersonal das Ansprechen der Triglyzeridabnahme im Serum als unzureichend bewertet wurde und unter der Bedingung, dass die Thrombozytenzahlen im Normalbereich liegen. Wenn die höhere Dosis von 285 mg einmal wöchentlich nach 9 Monaten keine signifikante zusätzliche Triglyzeridabnahme bewirkt, sollte die Dosis wieder auf 285 mg alle 2 Wochen herabgesetzt werden.
- Die Patientinnen und Patienten sollen angewiesen werden, die Injektionen in dem vom ärztlichen Personal festgelegten Zeitabstand stets am gleichen Wochentag vorzunehmen.
- Falls eine Dosis versäumt und dies innerhalb von 48 Stunden bemerkt wird, muss die Patientin / der Patient die versäumte Injektion so schnell wie möglich nachholen. Falls das Versäumnis nicht innerhalb von 48 Stunden bemerkt wird, ist die versäumte Dosis auszulassen und die nächste Injektion zum planmäßigen Zeitpunkt vorzunehmen.

### Thrombozytenkontrolle und Dosisanpassungen

- Vor Therapiebeginn muss die Thrombozytenzahl bestimmt werden. Wenn diese unter  $140 \times 10^9/l$  liegt, muss ungefähr eine Woche später zur Kontrolle eine weitere Bestimmung vorgenommen werden. Wenn die Thrombozytenzahl bei einer zweiten Bestimmung unter  $140 \times 10^9/l$  bleibt, darf die Therapie mit Waylivra® nicht eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3 in der Fachinformation).



- Nach Therapiebeginn muss die Thrombozytenzahl in Abhängigkeit von den ermittelten Werten mindestens alle zwei Wochen kontrolliert werden.
- Die Therapiedurchführung und -überwachung ist entsprechend den Laborwerten anzupassen, wie in Abbildung 1 dargestellt. Jegliche Wiederaufnahme der Therapie nach einer Pause oder Unterbrechung aufgrund einer schweren Thrombozytopenie ist sorgfältig abzuwägen, auch wenn die Thrombozytenwerte wieder  $\geq 100 \times 10^9/l$  liegen. Nach einem Therapieabbruch sollte vor der Wiederaufnahme ein Hämatologe konsultiert werden.

Thrombozytenzahl (Zellen/ $\mu$ l)	Dosis (285 mg Fertigspritze)	Kontroll- häufigkeit
Normal ( $\geq 140$ )	Anfangsdosis: Wöchentlich Nach 3 Monaten: alle 2 Wochen	alle 2 Wochen
100 bis 139	Alle 2 Wochen	wöchentlich
75 bis 99	$\geq 4$ Wochen Pause, Wiederaufnahme alle 2 Wochen, wenn Thrombo $\geq 100 \times 10^9/l$	wöchentlich
50 bis 74 <sup>a</sup>	$\geq 4$ Wochen Pause, Wiederaufnahme alle 2 Wochen, wenn Thrombo $\geq 100 \times 10^9/l$	alle 2–3 Tage
Weniger als 50 <sup>a,b</sup>	Behandlung absetzen; Glucocorticoide empfohlen	Täglich

<sup>a</sup> Siehe Abschnitt 4.4 zu Empfehlungen hinsichtlich der Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern/NSAR/Antikoagulanzen.

<sup>b</sup> Die Konsultation durch einen Hämatologen ist für die Nutzen/Risiko-Abwägung einer möglichen weiteren Behandlung mit Volanesorsen erforderlich

Abbildung 1: Empfehlungen zur Durchführung und Überwachung der Therapie mit Volanesorsen [2]

## 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

### 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über Studien zu Volanesorsen

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Gründe, warum Studie nicht relevant für die Nutzenbewertung
APPROACH (CS6) <sup>1)</sup>	Ja	Ja	Ja	-
COMPASS (CS16)	Ja	Ja	Nein	Placebokontrollierte Phase-III-Studie, eingeschlossen wurden Personen mit schwerer Hypertriglyzeridämie (N = 114). Nur 7 von 114 Personen haben gemäß vorliegendem AWG eine FCS (< 10 %); kürzere Studiendauer (Behandlungsdauer von 26, statt 52 Wochen wie in der zulassungsrelevanten Studie APPROACH); pU berichtet Ergebnisse auf Basis der 7 Studienteilnehmenden (Teilpopulation); insgesamt enthält die Studie keine für die Nutzenbewertung relevanten Informationen, die über jene aus den berücksichtigten Studien hinausgehen.
APPROACH OLE (CS7)	Ja	Ja	Nein <sup>3)</sup>	Offene Phase-III-Extensionsstudie; eingeschlossen wurden therapieerfahrene Personen aus der APPROACH-Studie (CS6) und der COMPASS-Studie (CS16) sowie therapie-naive FCS-Patientinnen und -Patienten, die nicht in die Studien APPROACH und COMPASS eingeschlossen waren; zum Datenschnitt 20.06.2018 befanden sich 14 vorbehandelte Personen aus dem Volanesorsenarm in der Extensionsstudie. Gründe für die Nichtberücksichtigung dieser Studie in der Nutzenbewertung sind dem Anhang zu entnehmen.
CS2	Ja	Nein	Nein	Phase-II-Dosisfindungsstudie; eingeschlossen wurden Personen mit schwerer oder unkontrollierter Hypertriglyzeridämie (N = 89). Nur 3 von 89 Personen haben gemäß vorliegendem AWG eine FCS (< 5 %); kürzere Studiendauer (Behandlungsdauer von 13, statt 52 Wochen wie in der zulassungsrelevanten Studie APPROACH); insgesamt enthält die Studie keine für die Nutzenbewertung relevanten Informationen, die über jene aus den berücksichtigten Studien hinausgehen.
CS1 <sup>2)</sup>	Nein	Nein	Nein	Phase-I-Studie
CS13 <sup>2)</sup>	Nein	Nein	Nein	Phase-I-Studie

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Gründe, warum Studie nicht relevant für die Nutzenbewertung
CS4 <sup>2)</sup>	Nein	Nein	Nein	Placebokontrollierte Phase-II-Dosisfindungsstudie; eingeschlossen wurden Personen mit Hypertriglyzeridämie mit Typ 2 Diabetes mellitus (n = 15); kürzere Studiendauer (Behandlungsdauer von 25, statt 52 Wochen wie in der zulassungsrelevanten Studie APPROACH); insgesamt enthält die Studie keine für die Nutzenbewertung relevanten Informationen, die über jene aus den berücksichtigten Studien hinausgehen.

<sup>1)</sup> Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

<sup>2)</sup> Weitere Studien gemäß EPAR [4] wurden im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens nicht vom pU eingereicht.

<sup>3)</sup> Nähere Informationen zu Limitationen, Studien- und Baselinecharakteristik der Studie APPROACH OLE ist dem Anhang zu entnehmen.

Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; EPAR: European Public Assessment Report; FCS: Familiäres Chylomikronämie-Syndrom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

### Zur Nutzenbewertung für Volanesorsen herangezogene Studien und Daten

- Herstellerdossier zu Volanesorsen
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [4]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der pivotalen Studie APPROACH

## 2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung für Volanesorsen basiert auf der Zulassungsstudie APPROACH. Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 3–5 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung APPROACH-Studie

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design</b>	<p>Die APPROACH-Studie (CS6) ist eine randomisierte, doppelt-verblindete, multizentrische, placebokontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppen-Design. Die Studie besteht aus drei Studienperioden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einer bis zu 8 Wochen andauernden Screeningphase (Run-in-Phase), inklusive einer mindestens sechswöchigen Diät-Stabilisierungsphase (inkl. Vermeidung von Alkohol),</li> <li>• einer Behandlungsphase von 52 Wochen, in der die Studienteilnehmenden Volanesorsen oder Placebo (einmal wöchentlich subkutan) erhielten</li> <li>• und einer sich anschließenden Nachbeobachtungsphase von 13 Wochen, in der die Patientinnen und Patienten keine Intervention erhielten oder den Wechsel in die offene, einarmige Langzeitstudie APPROACH OLE (CS7) mit bis zu einem Jahr Behandlung.</li> </ul> <p>Nach Beendigung der Studienvisite zu Woche 52 gingen die Studienteilnehmenden entweder in die Nachbeobachtungsphase von 13 Wochen oder in die Extensionsstudie APPROACH OLE über. Für die Nachbeobachtungsphase wurde eine unterschiedliche Anzahl an Visiten angegeben: zwei Studienvisiten (Woche 58 und 65) vs. vier Studienvisiten (Woche 54, 56, 58 und 65).</p> <p>Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 zu Volanesorsen oder Placebo, wenn die Studienteilnehmenden die bis zu 8 Wochen andauernde Screeningphase erfolgreich abgeschlossen hatten, stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankengeschichte von Pankreatitiden* (ja / nein) sowie</li> <li>• Einnahme von Fibraten und/oder von ärztlich verschriebenen Omega-3-Fettsäuren (ja / nein).</li> </ul> <p>Das primäre Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit von Volanesorsen im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte von Baseline zu Monat 3 zu untersuchen. Sekundäre und explorative Ziele dieser Studie zielten auf die Beurteilung der Wirksamkeit von Volanesorsen bezogen auf u. a. abdominale Schmerzen, bestätigte akute Pankreatitiden oder Lebensqualität ab. Ein weiteres Ziel war zudem die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Volanesorsen.</p> <p>Die Studie ist beendet (Datenbanksperre: 28.04.2017).</p> <p>Die Studienbehandlung musste dauerhaft abgebrochen werden, wenn einer der folgenden Gründe auftritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwangerschaft</li> <li>• Einwilligung zurückgezogen</li> <li>• Auftreten von unerwünschten Ereignissen, welche eine dauerhafte Einstellung der Studienbehandlung erfordern</li> <li>• Bei Laborauffälligkeiten, die die Stoppkriterien erfüllen (siehe Tabelle 4)</li> </ul> <p><i>* Eine Krankengeschichte von Pankreatitiden war 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.</i></p>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankengeschichte einer FCS nachgewiesen durch die Dokumentation eines trüben Serums (cremige oberste Schicht nach Ultrazentrifugation der Nüchtern-Blutprobe) oder Dokumentation eines Nüchtern-Triglyzeridwertes von <math>\geq 880</math> mg/dl (10 mmol/l).</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnose einer FCS durch Dokumentation von mindestens einem der folgenden Merkmale: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bestätigung einer bekannten Loss-of-function-Mutation (homozygot, compound heterozygot oder doppelt heterozygot) von Typ-1-auslösenden Genen (wie LPL, APOC2, GHIHBP1 oder LMF1)*;</li> <li>○ LPL-Aktivität im Post-Heparinplasma <math>\leq 20</math> % des normalen Wertes.</li> </ul> </li> <li>• Nüchtern-Triglyzeridwerte von <math>\geq 750</math> mg/dl (8,4 mmol/l) beim Screening. Falls der Nüchtern-Triglyzeridwert <math>&lt; 750</math> mg/dl war, konnten bis zu zwei zusätzliche Tests durchgeführt werden, um dieses Kriterium zu erfüllen.</li> <li>• Krankengeschichte einer Pankreatitis (<i>Stratifizierungsvariable</i>) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Personen ohne eine dokumentierte Krankengeschichte einer Pankreatitis konnten ebenfalls an der Studie teilnehmen, allerdings wurde die Anzahl der einzuschließenden Personen auf maximal 28 % beschränkt (d. h. <math>\leq 20</math> der geplanten 70 Personen).</li> </ul> </li> <li>• Willens, eine Diät von <math>\leq 20</math> g Fett/Tag während der Studie zu befolgen.</li> </ul> <p><i>* Der genetische Test zur Mutation erfolgte vor der ersten Dosierung. Die Durchführung sollte nur in den geographischen Regionen stattfinden, in denen genetische Tests erlaubt sind und wenn die Patientin / der Patient ihr/sein Einverständnis dazu gegeben hat. Eine Angabe dazu, in welchen Regionen der genetische Test erlaubt bzw. verboten war, findet sich in den Studienunterlagen nicht.</i></p> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes mellitus mit einem der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Neu diagnostiziert innerhalb von zwölf Wochen vor oder nach dem Screening;</li> <li>○ HbA1c <math>\geq 9,0</math> % zum Screening;</li> <li>○ kürzliche Änderung der anti-diabetischen pharmakologischen Therapie (Veränderung der Dosierung oder Hinzunahme eines weiteren Medikaments innerhalb von zwölf Wochen vor dem Screening [Ausnahme: <math>\pm 10</math> Einheiten Insulin]);</li> <li>○ voraussichtliche Änderung der Dosis oder der Art der Medikation während der 52-Wochen-Behandlungsphase der Studie (Ausnahme: <math>\pm 10</math> Einheiten Insulin);</li> <li>○ aktuelle Einnahme von GLP-1-Agonisten.</li> </ul> </li> <li>• Schwere Hypertriglyzeridämie aufgrund einer anderen Ursache als FCS.</li> <li>• Aktive Pankreatitis innerhalb von vier Wochen vor der Screeningphase.</li> <li>• Krankengeschichte einer akuten oder instabilen kardiologischen Ischämie (Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom, neu beginnende Angina, Schlaganfall, transiente ischämische Attacke oder instabile Herzinsuffizienz, die eine Veränderung der Medikation bedingt) innerhalb von sechs Monaten zum Screening.</li> <li>• Einer der folgenden Laborparameter beim Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Leber: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Totales Bilirubin <math>&gt; \text{ULN}</math>, es sei denn es besteht bereits eine Diagnose eines dokumentierten Gilbert-(Meulengracht-)Syndroms, wobei in diesem Fall der totale Bilirubinwert <math>\leq 3</math> mg/dl gewesen sein muss;</li> <li>▪ ALT <math>&gt; 2,0 \times \text{ULN}</math>;</li> <li>▪ AST <math>&gt; 2,0 \times \text{ULN}</math>.</li> </ul> </li> <li>○ Niere: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Persistierend positiv (zwei von drei aufeinanderfolgenden Tests <math>\geq 1+</math>) für Protein auf Urinteststreifen. Im Falle eines positiven Tests konnte die Befähigung zur Studienteilnahme durch eine quantitative Messung der totalen Proteinmenge im Urin von <math>&lt; 500</math> mg / 24 Stunden bestätigt werden.</li> <li>▪ Persistierend positiv (zwei von drei hintereinander folgenden Tests <math>\geq</math> positive Spuren) für Blut auf Urinteststreifen. Im Falle eines positiven Tests konnte die Befähigung zur Studienteilnahme durch eine mikroskopische Untersuchung des Urins mit <math>\leq 5</math> Erythrozyten pro Gesichtsfeld bei 400-facher Vergrößerung bestätigt werden.</li> <li>▪ Geschätzte Kreatinin-Clearance berechnet nach der Cockcroft-Gault-Formel von <math>&lt; 50</math> ml/min (Modification of Diet in Renal Disease [MDRD]- oder Chronic</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formeln konnten anstelle der Cockcroft-Gault-Formel zur Abschätzung der GFR bei Personen mit geringem Körpergewicht und nach Diskussion mit dem medizinischen Monitor des Sponsors genutzt werden).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Herz-Troponin I &gt; ULN beim Screening.</li> <li>○ LDL-C &gt; 130 mg/dl beim Screening.</li> <li>○ Alle weiteren Abnormitäten bei Laboruntersuchungen, die nach Meinung des ärztlichen Prüfpersonals oder des Sponsors die Patientin / den Patienten ungeeignet für den Studieneinschluss gemacht hätten.</li> <li>● Krankengeschichte einer hämorrhagischen Diathese oder Koagulopathie oder klinisch signifikante Abnormitäten von Gerinnungsfaktoren beim Screening.</li> <li>● 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/Tag während der Studie; kein Alkoholkonsum).</li> <li>● Einnahme folgender Mittel: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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. Patientinnen und Patienten, die nicht verschreibungspflichtige Omega-3-Fettsäuren einnehmen, sollten möglichst während der gesamten Studie bei demselben Produkt bleiben.</li> <li>○ Nicotinsäure oder Derivate der Nicotinsäure innerhalb von vier Wochen vor dem Screening.</li> <li>○ Systemische Kortikosteroide oder anabole Steroide innerhalb von sechs Wochen vor dem Screening, es sei denn dies ist vom medizinischen Monitor des Sponsors zugelassen.</li> <li>○ 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.</li> <li>○ Genterapie mit Glybera® innerhalb von zwei Jahren vor dem Screening.</li> <li>○ 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 regelmäßig klinische Untersuchungen durchgeführt.</li> <li>○ 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.</li> <li>○ Plasmapherese innerhalb von vier Wochen vor dem Screening oder wenn während der Studie geplant.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Intervention und Zahl der Patienten</b>	<p>Screening: 130 Personen Randomisierung: 67 Personen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Volanesorsen (Interventionsarm): n = 33</li> <li>● Placebo (Vergleichsarm): n = 34</li> </ul> <p>Die zufällige Zuteilung auf die zwei Behandlungsgruppen erfolgte mithilfe eines IXRS.</p>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p>Die Studie wurde an 40 Zentren (USA: 12; Spanien: 5; Vereinigtes Königreich: 4; Kanada: 4; Frankreich: 3; Italien: 3; Deutschland: 2; Israel: 2; Brasilien: 2; Ungarn: 1; Niederlande: 1; Südafrika: 1) durchgeführt.</p> <p>Zeitraum der Studie: Die Studie bestand aus einer Screening- und Diätstabilisierungsphase von bis zu 8 Wochen, einer 52-wöchigen Behandlungsdauer und einer Nachbeobachtungsphase von 13 Wochen:</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste/r Patient/in gescreent: 27.08.2014</li> <li>• Erste Dosierung der/des ersten Patientin/Patienten: 22.12.2014</li> <li>• Letzte/r Patient/in eingeschlossen: 08.01.2016</li> <li>• Letzte Dosierung der/des letzten Patientin/Patienten: 19.12.2016</li> <li>• Letzte/r Patient/in, letzte Visite (Studienende): 28.03.2017</li> <li>• 1. Datenschnitt: 18.01.2017 (Studienbericht: 23.06.2017)*</li> <li>• Finaler Datenschnitt / Datenbanksperre: 28.04.2017 (finaler Studienbericht: 15.11.2018)**</li> </ul> <p><i>* Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 18.01.2017 hatten noch nicht alle in Frage kommenden Personen die Nachbeobachtungsphase nach der 52-wöchigen Behandlungsphase durchlaufen.</i></p> <p><i>** Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 28.04.2017 hatten alle Personen die Nachbeobachtungsphase nach Behandlungsende durchlaufen.</i></p>
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Primärer Endpunkt</b> Prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte zum Ende von Monat 3 im Vergleich zu Baseline.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte*</b> <i>(Die Analyse der sekundären Endpunkte war a priori mittels hierarchischen Testens geplant)</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prozentuale Veränderung der Postprandialen-Triglyzeridwerte<sup>1)</sup> im Vergleich zu Baseline.</li> <li>2. Absolute Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte zum Ende von Monat 3 im Vergleich zu Baseline.</li> <li>3. Anteil Personen, die einen Nüchtern-Triglyzeridwert von &lt; 750 mg/dl zum Ende von Monat 3 im Vergleich zu Baseline (Responderanalyse) aufwiesen.</li> <li>4. Anteil Personen, die eine Reduzierung der Nüchtern-Triglyzeridwerte von ≥ 40 % zum Ende von Monat 3 im Vergleich zu Baseline (Responderanalyse) aufwiesen.</li> <li>5. Abdominale Schmerzen (Häufigkeit und Schweregrad).</li> <li>6. Häufigkeit der Kombination aus Episoden akuter Pankreatitiden und/oder patientenberichteten abdominalen Schmerzes.</li> <li>7. Veränderung des Lebervolumens gemessen durch MRT zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline.</li> </ol> <p><i>* Hinweis: Die Reihenfolge der sekundären Endpunkte wurde nach dem letzten Amendment 8 des Studienprotokolls [Stand: 03.08.2016] und mit <b>SAP-Version 1.0 [Stand 12.09.2016]</b> geändert; allerdings <u>vor</u> dem 1. Datenschnitt vom 18.01.2017):</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anteil Patienten, die einen Nüchtern-Triglyzeridwert von &lt; 750 mg/dl zum Ende von Monat 3 im Vergleich zu Baseline (Responderanalyse).</li> <li>2. Abdominaler Schmerzen (Häufigkeit und Schweregrad) während der Behandlungsphase.</li> <li>3. Prozentuale Veränderung der Postprandialen-Triglyzeridwerte.</li> <li>4. Veränderung des Lebervolumens gemessen durch MRT zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline.</li> <li>5. Anteil Personen, die eine Reduzierung der Nüchtern-Triglyzeridwerte von ≥ 40 % zum Ende von Monat 3 im Vergleich zu Baseline (Responderanalyse) auswiesen.</li> <li>6. Absolute Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte zum Ende von Monat 3 im Vergleich zu Baseline.</li> <li>7. Häufigkeit der Kombination aus Episoden akuter Pankreatitiden und/oder patientenberichteten abdominalen Schmerzes</li> </ol> <p><i>Anzahl und Reihenfolge der sekundären Endpunkte sowie Konkretisierungen wurden nach dem letzten Amendment 8 des Studienprotokolls [Stand: 03.08.2016] und mit <b>SAP-Version 2.0 [Amendment 1; Stand: 28.02.2017]</b> nochmals geändert; allerdings <u>nach</u> dem 1. Datenschnitt vom 18.01.2017):</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anteil Personen, die einen Nüchtern-Triglyzeridwert von &lt; 750 mg/dl zum Ende von Monat 3 im Vergleich zu Baseline (Responderanalyse) auswiesen, allerdings nur bei Personen mit einem Triglyzerid-Baselinewert ≥ 750 mg/dl.</li> </ol>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ol style="list-style-type: none"> <li>2. Prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte (TG) zum Ende von Monat 6 im Vergleich zu Baseline.</li> <li>3. Prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte (TG) zum Ende von Monat 12 im Vergleich zu Baseline.</li> <li>4. Abdominale Schmerzen (Häufigkeit und Schweregrad) während der Behandlungsphase.</li> <li>5. Prozentuale Veränderung der Postprandialen-Triglyzeridwerte mittels Area under the Curve (0–9 Uhr) (zwischen Woche 13 und Woche 19).</li> <li>6. Anteil Personen, die eine Reduzierung der Nüchtern-Triglyzeridwerte von <math>\geq 40\%</math> zum Ende von Monat 3 im Vergleich zu Baseline (Responderanalyse) aufwiesen.</li> <li>7. Absolute Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte zum Ende von Monat 3 im Vergleich zu Baseline.</li> <li>8. Häufigkeit der Kombination aus Episoden akuter Pankreatitiden und/oder patientenberichteten abdominalen Schmerzes.</li> <li>9. Veränderung des Lebervolumens gemessen durch MRT zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline.</li> </ol> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prozentuale Veränderung der Nüchternwerte für das Apolipoprotein B-48 (apoB-48) und Chylomikron-Triglyzeride zum Ende von Monat 3 im Vergleich zu Baseline.</li> <li>• Postprandiale<sup>1)</sup> Veränderung für apoB-48 und Chylomikron-Triglyzeride im Vergleich zu Baseline.</li> <li>• Prozentuale Veränderung der Nüchternwerte für Apolipoprotein C-III (totales apoC-III, HDL-apoC-III, VLDL-apoC-III) zum Ende von Monat 3 im Vergleich zu Baseline.</li> <li>• Prozentuale Veränderung weiterer Nüchternwerte für Lipide (non-HDL-C, apoB, HDL-C, apoA-1, VLDL-C, LDL-C).</li> <li>• Größe und Anzahl von Lipoproteinpartikeln (kann-Auswertung).</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D, SF-36).</li> <li>• Andere Symptome: eruptive Xanthome, retinale Lipämie.</li> <li>• Veränderung der LPL-Masse und -Aktivität (Post-Heparin).</li> <li>• Post-Heparin-Lipoprotein-Lipase-Masse und -Aktivität.</li> <li>• Postprandiale<sup>1)</sup> Glukose, Insulin, C-Peptid, Nüchtern-Blutglukose (kann-Auswertung bei Studienteilnehmenden mit Diabetes mellitus vom Typ 2).</li> <li>• Ereignisrate akuter Pankreatitiden vor der ersten Dosierung (beinhaltet Ereignisse basierend auf Durchsicht der Krankengeschichte) im Vergleich zu behandlungs-assoziierten Ereignissen.</li> </ul> <p><b>Sicherheit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse inklusive Ereignisrate akuter Pankreatitiden und MACE</li> <li>• Vitalparameter und Gewicht</li> <li>• Körperliche Untersuchungen</li> <li>• Klinische Labortests</li> <li>• Echokardiographie</li> <li>• Echokardiogramm</li> <li>• Verwendung von Begleitmedikamenten</li> <li>• MRT</li> <li>• AESI gemäß SAP-Version 2.0 (Stand: 03.02.2017): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduktion der Thrombozytenzahl <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Reduktion der Thrombozytenzahl auf <math>&lt; 50.000/\text{mm}^3</math> im Zusammenhang mit schweren Blutungen oder klinisch relevanten nicht-schweren Blutungen</li> <li>▪ Reduzierung der Thrombozytenzahl auf <math>&lt; 25.000/\text{mm}^3</math>, unabhängig vom Blutungsstatus</li> </ul> </li> <li>○ Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle* <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erythem (PT)</li> <li>▪ Schwellung der Injektionsstelle (PT)</li> <li>▪ Pruritus (PT)</li> <li>▪ Injektionsschmerzen (PT)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>



Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Empfindlichkeit der Injektionsstelle (PT)</li> <li>○ Grippeähnliche Reaktionen**</li> <li>○ Blutungen</li> <li>○ Zweimaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von &lt; 140.000/mm<sup>3</sup> oder einmaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von &lt; 100.000/mm<sup>3</sup></li> <li>○ ALT &gt; 3 ULN</li> </ul> <p><i>* Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle wurden unter Verwendung der Preferred Terms „Erythem an der Injektionsstelle“, „Schwellung an der Injektionsstelle“, „Pruritus“, „Injektionsschmerzen“ und „Empfindlichkeit 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).</i></p> <p><i>** Definiert als entweder (A) grippeähnliche Erkrankung oder (B) Pyrexie oder Hitzegefühl oder erhöhte Körpertemperatur, plus mindestens zwei der folgenden Punkte: Schüttelfrost, Myalgie, Arthralgie, beginnend am Tag der Injektion oder am nächsten Tag.</i></p>
<b>Subgruppenanalysen</b>	<p>Folgende Subgruppenanalysen wurden im SAP Version 2.0 (Stand: 03.02.2017) für den primären Wirksamkeitsendpunkt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht (männlich, weiblich),</li> <li>• Alter (&lt; 65 Jahre, ≥ 65 Jahre),</li> <li>• Region (Nordamerika, Europa, andere)</li> <li>• Rasse (weiß, schwarz, afroamerikanisch, asiatisch, andere)</li> <li>• Ethnizität (hispanisch oder Latino, nicht hispanisch oder Latino)</li> <li>• Immunogenitätsstatus gegenüber Volanesorsen (Antikörper) (negativ, positiv)</li> </ul> <p>Darüber hinaus wurden im Dossier (Modul 4) weitere Subgruppenanalysen post hoc benannt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankengeschichte von Pankreatitiden (ja, nein)</li> <li>• Einnahme von Fibraten und/oder ärztlich verschriebenen Omega-3-Fettsäuren (ja, nein).</li> <li>• Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung bei Teilnehmenden, die die Studie abgeschlossen haben (ja, nein)</li> <li>• Abschluss der Studie (ja, nein)</li> <li>• Abdominale Schmerzen während des Screenings und Woche 1 (ja, nein)</li> <li>• Unabhängig bestätigte Pankreatitiden vor der ersten Dosierung (ja, nein)</li> <li>• Multiple (d. h. ≥ 2) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung (ja, nein)</li> </ul>

<sup>1)</sup> Die postprandiale Beurteilung von Lipoproteinen wird mit einer Standardtestmahlzeit durchgeführt, die über einen Zeitraum von 30 Minuten eingenommen wird. Die Blutproben werden in einem Abstand von einer Stunde entnommen (beginnend eine Stunde vor der Mahlzeit bis zu 9 Stunden nach Einnahme der Mahlzeit). Zum Zeitpunkt von 9 Stunden erhielten die Testpersonen eine fettarme Mahlzeit und fasteten dann bis zur 24-stündigen Blutabnahme. Die Proben werden auf Triglyceride, Chylomikron-TG und apoB-48 analysiert. Bei Patientinnen und Patienten mit T2DM können die Proben auch auf Glukose, Insulin und c-Peptid analysiert werden.

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; ALT: Alanin-Aminotransferase; APOC2: Apolipoprotein C2; AST: Aspartat-Aminotransferase; EQ-5D: EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen; FCS: Familiäres Chylomikronämie-Syndrom; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; GHIHBP1: Glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1; GLP-1: Glucagon-like Peptide 1; HbA1c: Hämoglobin A1c; IXRS: Interactive Voice-/Web-Response System; LDL-C: Low-density Lipoprotein; LMF1: Lipase maturation factor 1; LPL: Lipoproteinlipase; MACE: Schwere kardiale Komplikationen; PT: Preferred Term; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey (Fragebogen); ULN: Obere Grenze des Normalwertes;

### Follow-up-Untersuchungen bei vorzeitiger Beendigung der Behandlungsphase von 52 Wochen

Weiterhin ist im Studienprotokoll beschrieben, dass Personen, die vorzeitig aus der 52-wöchigen Behandlungsphase ausscheiden, weitere sechs Wochen ein Thrombozyten-Monitoring erhalten sollten. Waren hierbei mindestens drei aufeinanderfolgende Werte stabil ( $> 100.000/\text{mm}^3$ ), sollte eine weitere Untersuchung nach sechs Wochen erfolgen. Das wurde erstmalig mit Amendement 7 festgelegt. Darüber hinaus wurde bereits im Originalprotokoll definiert, dass Patientinnen und Patienten, die aus der Studie ausgeschieden sind, angehalten werden, Untersuchungen zu Lipidpanel und Sicherheitsendpunkte zu erheben (Wochen 12, 13, 25, 26 und 51, 52 [berechnet auf Basis der seit Tag 1 (Baseline) verstrichenen Zeit]). Jede Person, die die Behandlung nach Woche 44 abbricht, sollte ebenfalls dringend aufgefordert werden, etwa 13 Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments zusätzlich zu den entsprechenden Visiten einen letzten Follow-up-Besuch (Woche 65) zu machen. Wurden die oben genannten Maßnahmen abgelehnt oder war eine Teilnahme nicht möglich, sollte ein vorzeitiger Abbruchbesuch zum Zeitpunkt des Austritts, mindestens jedoch innerhalb von 2 Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments durchgeführt werden.

In Tabelle 12 ist der Patientenfluss der APPROACH-Studie dargestellt. Demnach hatten 14 Personen im Volanesorsenarm [42,4 %] und 2 Personen im Placeboarm [5,9 %] die Behandlungsphase von 52 Wochen vorzeitig abgebrochen. Somit beendeten 19 Personen im Volanesorsenarm und 32 Personen im Placeboarm die 52-wöchige Behandlungsphase, jedoch gingen deutlich mehr Patienten in die 13-wöchige Nachbeobachtungsphase ein (Volanesorsen:  $n = 29$  [87,9 %]; Placebo:  $n = 29$  [85,3 %]). Gemäß den Angaben im Studienprotokoll konnten jedoch nur Personen in die Nachbeobachtungsphase übergehen, wenn diese die Studienvsiten zu Woche 52 beendet hatten. Somit bleibt unklar, warum deutlich mehr Personen in die Nachbeobachtungsphase eingingen, als laut Studienplanung festgelegt. Zusammenfassend ist das Vorgehen und die Operationalisierung der Datenerfassung bei vorzeitigem Studienabbruch während der Behandlungsphase von 52 Wochen unklar.

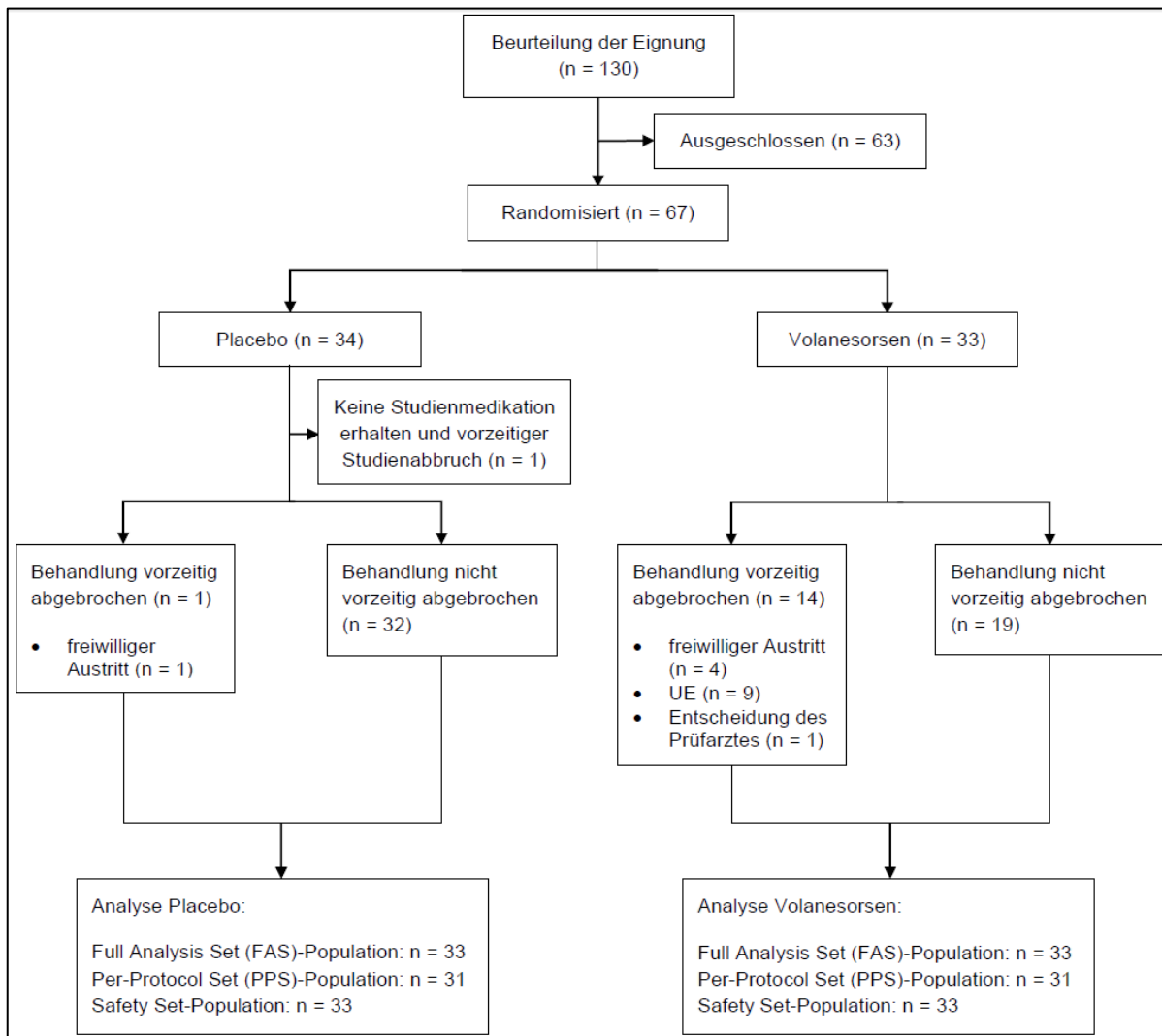


Abbildung 2: Patientenfluss APPROACH-Studie gemäß CONSORT [1].

### Protokolländerungen

Insgesamt gibt es acht Versionen des Studienprotokolls (Original vom 06.06.2014) der APPROACH-Studie. In Tabelle 3 sind die für die Nutzenbewertung relevantesten Änderungen aufgelistet.

Zusätzlich gab es noch einen Urgent Safety Measures Letter vom 27.05.2016 und einen Safety Update Letter vom 28.06.2016. Der Urgent Safety Measures Letter wurde wegen einer stark erniedrigten Thrombozytenzahl als akute Sicherheitsmaßnahmen implementiert, um sicherzustellen, dass eine fallende Thrombozytenzahl schnell identifiziert und die Dosierung 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:

- Eine sofortige Unterbrechung der Dosierung bei jeder Patientin / jedem Patienten, für die/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 das ärztliche Prüfpersonal die Thrombozytenzahl einer Patientin / eines Patienten innerhalb von zwei Wochen überprüfen muss, bevor es die Erlaubnis gibt, die Dosierung fortzusetzen.
- Der Schwellenwert für eine Unterbrechung der Dosierung wird von 50.000/mm<sup>3</sup> auf 75.000/mm<sup>3</sup> erhöht.
- Reduktion der Dosierungsfrequenz auf alle zwei Wochen, falls die Thrombozytenzahl < 100.000/mm<sup>3</sup> ist.

Der Safety Update Letter vom 28.06.2016 enthält u. a. Erläuterungen zu den kürzlich geänderten Protokollen der Studien APPROACH (Amendment 6, vom 06.06.2016), COMPASS (Amendment 4, vom 06.06.2016) und APPROACH OLE (Amendment 4, vom 06.06.2016):

- Hinweis, dass eine zweite Wiederaufnahme der Behandlung nach einer erniedrigten Thrombozytenzahl nicht vom medizinischen Monitor des Sponsors unterstützt wird.
- 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 (Bestimmung für mindestens drei aufeinanderfolgende Werte durch den medizinischen Monitor und Werte > 100.000/mm<sup>3</sup>), sollte die nächste Messung mit einem Abstand von mindestens sechs Wochen erfolgen, sodass die Patientin / der Patient für insgesamt mindestens zwölf Wochen nach Abbruch der Behandlung überwacht wird.

*Tabelle 3: Relevante Änderungen des Studienprotokolls der APPROACH-Studie*

<b>Amendment</b>	<b>Eckpunkte der Änderungen</b>
Amendment 1 (13.10.2014)	Die Behandlungsdauer wurde von 26 auf 52 Wochen verlängert.
	Die geplante Stratifizierung nach Glybera-Exposition (ja, nein) wurde durch Krankengeschichte von Pankreatitiden (ja, nein) ersetzt.
	Die statistischen Methoden für den Umgang mit fehlenden Werten und für die Primäranalyse wurde angepasst.
	Hinzufügen einer Beschreibung der geplanten Erhebung und Analyse von Reaktionen an der Injektionsstelle.
	Ein- und Ausschlusskriterien wurden angepasst.
Amendment 2 (20.11.2015)	Aktualisierung der erwarteten Anzahl der Studienteilnehmenden von 50 auf 60.
	Für die primäre Analyse wurden multiple Imputationsmethoden festgelegt.
	Ergänzung der Regel für die Überwachung der Thrombozytenzahl, um eine häufigere Überwachung zu erlauben, wenn dies angebracht ist.
	Kategorisierung von informativen und nicht-informativen fehlenden Werten: Fehlende Werte galten als informativ, wenn Teilnehmende die Studie vor der primären Analyse aufgrund fehlender Wirksamkeit oder unerwünschter Ereignisse oder anderer Gründe von Therapieversagen abbrechen; ansonsten galten die fehlenden Werte als nicht-informativ kategorisiert.

<b>Amendment</b>	<b>Eckpunkte der Änderungen</b>
Amendment 3 (01.12.2015)	Aktualisierung der erwarteten Anzahl der Studienteilnehmenden von 60 auf 70.
	Hinzufügen von Sensitivitätsanalysen für die Primäranalyse: Wilcoxon-Rangsummentest und zusätzlich der Hodges-Lehmann-Schätzer für den Behandlungseffekt.
Amendment 5 (05.05.2015)	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 muss und bestimmt werden muss, ob ein Stoppkriterium erreicht wurde, bevor die Dosierung fortgesetzt werden kann.
Amendment 6 (06.06.2016)	Präzision der PK-Population.
	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 das ärztliche Prüfpersonal im Falle einer nicht berichteten Thrombozytenzahl innerhalb von 14 Tagen nach dem letzten Wert die Patientin / den Patienten kontaktiert, um die Behandlung zu unterbrechen, bis ein entsprechender Wert vorliegt und überprüft wurde.
	Ergänzung, dass alle Werte für die Thrombozytenzahl umgehend vom ärztlichen Prüfpersonal begutachtet werden müssen, um sicherzustellen, dass das Stoppkriterium nicht erreicht wurde, und um zu bestimmen, ob eine mögliche Reduktion in der Thrombozytenzahl dafür spricht, dass die Patientin / der Patient den Schwellenwert für eine Unterbrechung der Dosierung von 75.000/mm <sup>3</sup> erreichen könnte.
	Erhöhung des Schwellenwertes für eine Unterbrechung der Dosierung von 50.000/mm <sup>3</sup> auf 75.000/mm <sup>3</sup> ; Ergänzung, dass die Behandlung wieder aufgenommen werden kann, wenn die Thrombozytenzahl auf 100.000/mm <sup>3</sup> 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/mm <sup>3</sup> oder von weniger als 50.000/mm <sup>3</sup> , wenn die Patientin / 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 Patientinnen / Patienten mit einer Thrombozytenzahl von weniger als 25.000/mm <sup>3</sup> empfohlen wird; entsprechende Leitlinien zur Behandlung mit Steroiden.
Amendment 7 Frankreich (29.06.2016)	Nach Empfehlungen der Nationalen Agentur für die Sicherheit von Arzneimitteln und Gesundheitsprodukten in Frankreich (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) wird die Behandlung mit der Studienmedikation bei Patientinnen / Patienten abgebrochen, deren Thrombozytenzahl unter 50.000/mm <sup>3</sup> statt wie bisher unter 25.000/mm <sup>3</sup> lag.
	Ergänzung, dass eine zweite Wiederaufnahme der Behandlung nach einer Thrombozytenzahl unter 75.000/mm <sup>3</sup> nicht zugelassen ist.
	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, sodass die Patientin / der Patient für insgesamt mindestens zwölf Wochen nach Abbruch der Behandlung überwacht wird.

Amendment	Eckpunkte der Änderungen
Amendment 8 Frankreich (03.08.2016)	Ergänzung eines Kriteriums für den Behandlungsabbruch: Teilnahme der Patientin / 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.
	Ergänzung der Ausschlusskriterien: Personen, die bereits eine Thrombozytopenie hatten.
	Modifizierung des Abschnitts zur statistischen Analyse: Klarstellung, dass der Endpunkt zum Zeitpunkt Monat zwölf für einige Patientinnen / Patienten auch eine Messung zum Zeitpunkt Woche 50 anstatt Woche 51 beinhalten kann; FAS-Population berücksichtigt nur die Personen, die randomisiert und behandelt wurden.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; PK: Pharmakokinetik.

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der APPROACH-Studie

Intervention	Kontrolle
<b>Wirkstoff:</b> Volanesorsen <sup>1)</sup>	<b>Wirkstoff:</b> Placebo
<b>Volumen/Formulation:</b> 1,5 ml in einer vorgefüllten Glasspritze	<b>Volumen/Formulation:</b> 1,5 ml in einer vorgefüllten Glasspritze
<b>Dosis:</b> 300 mg/wöchentlich 285 mg Volanesorsen (Fertigspritze à 1,5 ml 200 mg/ml Volanesorsen-Natrium) entsprechen 300 mg Volanesorsen-Natrium	<b>Dosis:</b> n.a.
<b>Darreichungsform:</b> subkutane Injektion	<b>Darreichungsform:</b> subkutane Injektion
+ Einhaltung einer Diät und Vermeidung von Alkohol	
<p><b>Safety Monitoring</b> Zusätzlich zur Standardüberwachung der klinischen Sicherheitsparameter werden die folgenden Richtlinien für die Überwachung ausgewählter Parameter (Leberwerte, Thrombozytenzahl, kleinere Blutungsereignisse, konstitutionelle Symptome, LDL-C-Erhebungen, Insulin, orale antidiabetische Medikamente und Glukose, dokumentierte schwere Hypoglykämie, Hyperglykämie und akute Pankreatitis), die auf der Grundlage präklinischer und klinischer Beobachtungen ausgewählt wurden, überwacht.</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) vorgenommen werden. Jede dieser Dosierungsanpassungen musste vorher mit dem medizinischen Monitor der Studie diskutiert und von diesem genehmigt sein. Bis zu zwei Dosisanpassungen waren erlaubt.</p> <p><b>Behandlungsunterbrechung/Behandlungsabbruch</b> Zu jedem Zeitpunkt der Studie (Behandlungs- oder Nachbehandlungsphase) sollten die ersten klinischen Laborergebnisse, die die Überwachungs- und Stoppkriterien erfüllten, durch Messungen (idealerweise in dem gleichen Labor, das die Erstmessung durchgeführt hat) an neuen Proben bestätigt werden. Alle neuen Probensammlungen sollten so schnell wie möglich (idealerweise innerhalb von 3 Tagen nach der Erstsammlung) stattfinden. Um die Überwachungs- und Stoppkriterien aufzuheben, müssen die Ergebnisse des erneuten Tests vor der Verabreichung der nächsten Dosis des Studienmedikaments (Volanesorsen oder Placebo) verfügbar gewesen sein. Personen mit ersten Laboruntersuchungswerten, die die Überwachungs- und Stoppkriterien erreicht hatten, sollten erst dann erneut dosiert werden, wenn die Ergebnisse der erneuten Untersuchung vorliegen. Eine Anpassung der Dosis oder Dosisfrequenz war ebenfalls möglich.</p> <p>Wenn eines der nachfolgend beschriebenen Stoppkriterien erfüllt ist, wird die aktuelle Dosierung unterbrochen oder dauerhaft abgebrochen (Patient/in wird dann von der weiteren Behandlung der Studie ausgeschlossen).</p> <p><u>Stoppkriterien für Leberwertfunktion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ALT oder AST &gt; 8 x ULN,</li> </ul>	

Intervention	Kontrolle	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALT oder AST &gt; 5 x ULN (≥ 2 Wochen),</li> <li>• ALT oder AST &gt; 3 x ULN (oder größer 2 x Baselinewert oder 3 x ULN, wenn der Baselinewert &gt; ULN war) und Gesamt-Bilirubin &gt; 2 x ULN oder INR &gt; 1,5),</li> <li>• ALT oder AST &gt; 3 x ULN (oder größer 2 x Baselinewert oder 3 x ULN, wenn der Baselinewert &gt; ULN war) und wenn und das neue Erscheinungsbild (d. h. der Beginn fällt mit den Veränderungen der hepatischen Enzyme zusammen) von Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen oder Empfindlichkeit im rechten oberen Quadranten, Fieber, Ausschlag oder Eosinophilie (&gt; ULN), die nach Ansicht des Prüfpersonals möglicherweise mit einer Leberentzündung zusammenhängen.</li> </ul> <p><u>Stoppkriterien für Nierenfunktion (bei einer anhaltenden Erhöhung, die über einen Zeitraum von 2 Wochen beobachtet wird)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anstieg des Serumkreatinin, der alle folgenden Kriterien erfüllt: ≥ 0,3 mg/dl (26,5 µmol/l) und ≥ 40 % über den Kreatininwerten zu Baseline und &gt; ULN</li> <li>• Proteinurie, Teststreifen 2 + (bestätigt durch einen erneuten Teststreifen und dann weiter bestätigt durch eine quantitative Gesamtharn-Proteinmessung von &gt; 1,0 g / 24 Stunden)</li> <li>• Geschätzte Kreatinin-Clearance, berechnet nach der Formel von Cockcroft und Gault ≤ 40 ml/min, was durch eine 24-stündige Urinsammlung bestätigt wurde.</li> </ul> <p><u>Stoppkriterien für Thrombozytenzahl</u></p> <p>Die Stoppkriterien für die Thrombozytenzahl wurden mehrfach während der Studie (Amendments 6, 7 und 8) angepasst. Das Originalprotokoll sah vor, dass bei einer Thrombozytenzahl von &lt; 50.000/mm<sup>3</sup> und einer schweren Blutung oder klinisch-relevanten nicht-schweren Blutungen die Gabe der Studienmedikation permanent gestoppt wird. Im Fall einer Thrombozytenzahl von &lt; 50.000/mm<sup>3</sup> ohne schwere Blutungen und ohne klinisch-relevanten nicht-schweren Blutungen sollte die Gabe der Studienmedikation pausiert werden bis die Thrombozytenzahl ≥ 100.000/mm<sup>3</sup> beträgt. Bei erneutem Abfall der Thrombozytenzahl &lt; 50.000/mm<sup>3</sup> sollte die Gabe der Studienmedikation erneut bis zum Erreichen einer Thrombozytenzahl von 100.000/mm<sup>3</sup> pausiert werden. Über die Wiederaufnahme der Dosierung und das Monitoring der Thrombozytenzahl entschied das ärztliche Studienpersonal gemeinsam mit dem Study Medical Monitor. Bei einem dritten Abfall der Thrombozytenzahl unter 50.000/mm<sup>3</sup> sollte die Gabe der Studienmedikation beendet werden.</p> <p>Mit dem Safety-Update vom 28.06.2016 und den Protokollamendments 6–8 wurden folgende Kriterien bezüglich Überwachung, Dosisanpassung und Studienabbruch in Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl definiert. Angegeben ist die finale Version.</p>		
<b>Thrombozytenzahl</b>	<b>Dosisanpassung</b>	<b>Monitoring</b>
Normbereich > 140.000/mm <sup>3</sup>	Keine Maßnahme	Alle 2 Wochen
100.000–140.000/mm <sup>3</sup>	Keine Maßnahme	Jede Woche bis zur Stabilisierung <sup>2)</sup>
75.000–100.000/mm <sup>3</sup>	Dauerhafte Reduzierung der Dosisfrequenz auf 300 mg alle 2 Wochen oder Reduzierung der Dosis auf 150 mg pro Woche	Jede Woche
50.000–75.000/mm <sup>3</sup>	Wenn die Dosisfrequenz bereits auf 300 mg alle 2 Wochen oder Reduzierung der Dosis auf 150 mg pro Woche angepasst wurde, sollte die Studienmedikation abgebrochen werden. Ansonsten sollte die Einnahme der Studienmedikation pausiert werden. Wenn die Thrombozytenzahl auf > 100.000/mm <sup>3</sup> zurückgeht, sollte die Dosis mit einer Dosisfrequenz von 300 mg alle 2 Wochen oder 150 mg pro Woche <u>nur mit Genehmigung des Sponsor</u> neu erwogen werden.	Alle 2–3 Tage, bis 2 aufeinanderfolgende Werte eine Verbesserung zeigen. Erwägung für Beendigung der Gabe von Thrombozytenhemmern / NSAIDs / Antikoagulanzen.

Intervention		Kontrolle
25.000–50.000/mm <sup>3</sup> oder eine Abnahmerate von $\geq 50\%$ zwischen zwei aufeinanderfolgenden Messungen, unabhängig vom Blutplättchenspiegel.	Studienmedikament dauerhaft einstellen.	Alle 2–3 Tage, bis 2 aufeinanderfolgende Werte eine Verbesserung zeigen. Einstellung der Gabe von Thrombozytenhemmern / NSAIDs / Antikoagulanzen solange Thrombozytenzahl $< 50.000/\text{mm}^3$ , wenn möglich.
$< 25.000/\text{mm}^3$	Studienmedikament dauerhaft einstellen.	Täglich, bis 2 aufeinanderfolgende Werte eine Verbesserung anzeigen; dann alle 2–3 Tage, bis Thrombozytenzahl stabil ist. Gabe von Steroiden empfohlen <sup>3)</sup> . Berücksichtigung der Notwendigkeit eines Krankenhausaufenthaltes und einer Überweisung an einen Hämatologen. Einstellung der Gabe von Thrombozytenhemmern / NSAIDs / Antikoagulanzen solange Thrombozytenzahl $< 50.000/\text{mm}^3$ , wenn möglich.

#### Nicht erlaubte Begleitmedikation

- Es dürfen keine lipidsenkenden Therapien (z. B. Fibrate, Niacin, Fischöl oder andere Produkte, die Omega-3-Fettsäuren enthalten (einschließlich OTC-Präparate)), GLP-1-Agonisten, Glybera oder systemische Kortikosteroide nach dem Screening gestartet oder angepasst werden. Die Dosierungen vorhandener oraler Antidiabetika, oraler Verhütungsmittel, Hormonersatztherapien, Gerinnungshemmer oder von Medikamenten oder Nahrungsergänzungsmitteln mit potentiell lipidverändernder Wirkung sollten nicht angepasst werden.
- Studienteilnehmenden ist es verboten, während der Studie andere experimentelle Wirkstoffe zu erhalten. Dazu gehören auch vermarktete Wirkstoffe in experimentellen Dosierungen, die zur Behandlung der Hypertriglyceridämie getestet werden. Die Teilnehmenden sollten sich vor der Einleitung neuer Medikamente, einschließlich rezeptfreier oder pflanzlicher Präparate oder anderer nichtmedikamentöser Therapien, mit dem Standortprüfer oder dem Beauftragten beraten.

#### Erlaubte Begleitmedikation

Alle vom ärztlichen Prüfpersonal für notwendig erachteten Medikamente sind erlaubt, mit Ausnahme derjenigen, die in der verbotenen Begleittherapie aufgeführt sind.

<sup>1)</sup> Gemäß Fachinformation ist eine Reduktion der Dosierungsfrequenz oder eine temporäre Unterbrechung der Dosierung bei abfallender Thrombozytenzahl empfohlen (siehe Abbildung 1 [2]).

<sup>2)</sup> Mindestens 3 aufeinanderfolgende, wöchentliche Messwerte liegen über  $100.000/\text{mm}^3$  gemessen durch den medizinischen Monitor des Sponsors.

<sup>3)</sup> Eine Verbesserung der Thrombozytenzahl kann durch eine Gabe von hochdosierten Steroiden beschleunigt werden. Behandlungsleitlinien für immune Thrombozytopenien empfehlen Dexamethason 40 mg täglich für 4 Tage alle 2–4 Wochen für 1–4 Zyklen; Prednis(ol)on 0,5–2 mg/kg/d für 2–4 Wochen, dann ausschleichen; oder Methylprednisolon 30 mg/kg/Tag für 7 Tage (Beachte: Kann die Fortführung von oralen Steroiden nach Methylprednisolon erforderlich machen).

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; GLP-1: Glucagon-like Peptide 1; INR: International Normalized Ratio; LDL-C: Low-density Lipoprotein; NSAIDs: Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs; OTC: Over the Counter; ULN: Obere Grenze des Normalwertes.



## 2.3 Endpunkte

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen.

Im folgenden Kapitel werden schrittweise die Eignung der vorgelegten Endpunkte hinsichtlich Patientenrelevanz, Operationalisierung, Validität, Verzerrungspotential und statistischer Auswertung beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen.

### 2.3.1 Patientenrelevanz der Endpunkte

Tabelle 5: Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der APPROACH-Studie

Endpunkt	Kategorie	Durch den pU als patientenrelevant bewertet	In der Nutzenbewertung als patientenrelevant bewertet
Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte <sup>1)</sup>	Morbidität	Ja	Unklar <sup>2)</sup>
Häufigkeit und Intensität abdominaler Schmerzen		Ja	Ja
Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden <sup>3)</sup>		Ja	Ja
Häufigkeit der Kombination aus Episoden akuter Pankreatitiden und/oder patientenberichteten abdominalen Schmerzes <sup>4)</sup>		Nein	Ja
Veränderung des Gesundheitszustands anhand der EQ-5D-VAS		Ja	Ja
Veränderung der Lebensqualität anhand des SF-36	Lebensqualität	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		Ja	Ja

<sup>1)</sup> Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

<sup>2)</sup> Patientenrelevanz dieses Laborparameters unklar. Nähere Informationen siehe Tabelle 6.

<sup>3)</sup> Dieser Endpunkt war gemäß Studienprotokoll als Sicherheitsendpunkt in der APPROACH-Studie definiert.

<sup>4)</sup> Dieser Endpunkt war als sekundärer Endpunkt präspezifiziert. Hierbei handelt es sich um relevante Symptome im vorliegenden AWG, weshalb der Einschätzung des pU nicht gefolgt wird. Nähere Informationen siehe Tabelle 6.

Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey (Fragebogen).

Abweichend von der Einschätzung des pU wird die Patientenrelevanz des Endpunktes „Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“ als unklar bewertet. Zudem wird der Endpunkt „Häufigkeit der Kombination aus Episoden akuter Pankreatitiden und/oder patientenberichteten abdominalen Schmerzes“ als patientenrelevant eingestuft. Diskussion der Patientenrelevanz siehe Tabelle 6.

### 2.3.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte

Im Folgenden werden die als patientenrelevant eingeschätzten und ergänzend dargestellten Endpunkte (siehe Tabelle 5) hinsichtlich ihrer Operationalisierung und Validität bewertet. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 6 bis 8.

Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

<b>Morbidität</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Die prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte (TG) zum Ende von Monat 3 war der primäre Endpunkt der APPROACH-Studie und definiert als Durchschnitt aus Woche 12 (Tag 78) und Woche 13 (Tag 85).</p> <p>Die prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte (TG) zu den Monaten 6 und 12 waren als sekundäre Endpunkte und folgendermaßen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monat 6: Durchschnitt der Werte für Woche 25 (Tag 169 [Tag 149–173]) und Woche 26 (Tag 176 [Tag 174–197]).</li> <li>• Monat 12: Durchschnitt der Werte für Woche 50/51 (Tag 344/351 [Tag 324–355]) und Woche 52 (Tag 358 [Tag 356–379]).</li> </ul> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte nachdem der/die letzte Patient/in Behandlungswoche 52 beendet hatte und die Datenbank gesperrt wurde.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b> Gemäß Studienprotokoll erfolgte die Bestimmung der TG-Werte während der bis zu 8 Wochen andauernden Screeningphase (Run-in-Phase), zu Baseline*, während der Behandlungsphase von 52 Wochen (Tag 1, 22, 50, 78, 85, 127, 169, 176, 218, 260, 302, 344, 358 [<math>\pm 2</math> Tage]) sowie während der anschließenden Nachbeobachtungsphase von 13 Wochen (Tag 400, 449 [<math>\pm 7</math> Tage]). Für Studienteilnehmende, die direkt nach der Behandlungsphase von 52 Wochen in die Studie APPROACH OLE wechseln, entfallen die zwei Visiten während der Nachbeobachtungsphase.</p> <p>Alle Blutproben sollten vor Verabreichung der Studienmedikation entnommen werden.</p> <p><b>Imputation fehlender Werte</b> A priori war geplant, fehlende Werte durch ein multiples Imputationsmodell zu ersetzen, das folgende Variablen enthält: Baselinewert und nachfolgende Werte für Nüchtern-Triglyzeridwerte sowie die beiden Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Die multiple Imputation wurde nach der Behandlung stratifiziert, es wurden 100 Imputationsdatensätze erzeugt. Um Normalverteilung zu erreichen wurden die TG-Werte log-transformiert und die resultierenden Ergebnisse zurücktransformiert.</p> <p>Post hoc wurden fehlende Werte für die Monate 6 und 12 mit der Bootstrap-Imputationsmethode ersetzt. Dabei wurden fehlende Werte für Studienteilnehmende der Volanesorsengruppe, welche vor Monat 6 die Studie beendeten, auf Basis von Studienteilnehmenden, welche die Studie ebenfalls vor Monat 6 beendeten für welche aber Messwerte vorlagen, imputiert. Analog wurde mit der Imputation zu Monat 12 vorgegangen. Die Bootstrap-Imputation wurde 5.000 Mal wiederholt. Die Schätzungen von 5.000 angepassten Modellen für jeden der 5.000 kalkulatorischen Datensätze wurden zu einer Gesamtschätzung mit entsprechenden Konfidenzintervallen und p-Werten zusammengefasst.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population für den Datenschnitt 28.04.2017. * Baseline ist definiert als Durchschnitt der Pre-Dosis-Bewertung von Tag 1 und der letzten Messung vor Tag 1.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b> Die Operationalisierung des Endpunktes ist nachvollziehbar. Darüber hinaus wurden vom pU weitere Operationalisierungen der Nüchtern-Triglyzeridwerte als sekundäre</p>

<b>Morbidität</b>	
	<p>Endpunkte festgelegt (siehe Tabelle 2). Insgesamt fehlen von Seiten des pU Angaben über die Relevanz dieser unterschiedlichen Operationalisierungen sowie hinsichtlich der Validierung dieser gewählten sekundären Endpunkte als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte. Der für die Nutzenbewertung herangezogene Endpunkt ‚Prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte‘ ermöglicht in seiner Operationalisierung die Erfassung über die gesamte 52-wöchige Behandlungsphase (zu Monat 3, 6 und 12).</p> <p><b>Validität</b></p> <p>Der pU führt den Endpunkt „Nüchtern-Triglyzeridwerte im Blut“ als Morbiditätspunkt auf. Die Patientenrelevanz und Validität des Endpunktes begründet der pU im Dossier (Modul 4) damit, dass „FCS-Patienten ein 360-fach höheres Risiko einer akuten Pankreatitis im Vergleich zu Patienten mit normalen Triglyzeridwerten von weniger als 440 mg/dl aufweisen, und hatten immer noch ein 23-fach höheres Risiko im Vergleich zu Patienten mit moderaten Triglyzeridwerten von 440–800 mg/dl ein höheres Risiko einer akuten Pankreatitis als Patienten mit moderat erhöhten oder gar normalen Triglyzeridwerten haben“. Hierfür zitiert der pU die Publikation von Gaudet et al. (2010) [6] zu Alipogene Tiparvovec (Glybera®), einen Artikel zum klinischen Entwicklungsprogramm von Alipogene Tiparvovec, in welchem Daten aus Beobachtungsstudien sowie klinischen Phase-I/II- und -II/III-Studien zu Sicherheits- und Wirksamkeitseindpunkten einschließlich der Häufigkeit von Pankreatitis zusammengefasst wurden. Bei der vom pU zitierten Quelle handelt es sich um eine Publikation mit narrativem Charakter, ohne systematische Methodik (d. h. kein systematisches Review oder eine Metaanalyse). In der Publikation finden sich keine Angaben zu den eingeschlossenen Studien, deren Studiencharakteristik sowie keine Angaben zur Baselinecharakteristik zum eingeschlossenen Patientenkollektiv. Die berichteten Ergebnisse basieren auf einer Abbildung in der Publikation, in welcher das Odds Ratio für das Risiko einer akuten Pankreatitis im Zusammenhang mit moderater (TG: 5,0–9,0 mmol/l) und schwerer (TG &gt; 9,0 mmol/l) Hypertriglyzeridämie im Vergleich zu Personen mit Normo-lipidämie dargestellt ist. Unabhängig von den bereits oben adressierten Limitationen wurden für den Vergleich der schweren Hypertriglyzeridämie (&gt; 9,0 mmol/l) 354 Personen (alle Patienten inkl. LPDL-Patienten) bzw. 28 Personen (nur LPLD-Patienten) herangezogen. Als Vergleichsgruppe wurde ein Patientenkollektiv von 364 Personen gewählt. Die Angabe, dass das Risiko einer akuten Pankreatitis um ein 360-faches im Vergleich zu Personen mit normalen Triglyzeridwerten erhöht ist, kann anhand der Abbildung nicht abgeleitet werden, da dies nur auf LPDL-Patienten (N = 28) zutrifft. Bei den darüber hinaus im Dossier (Modul 4) zitierten Quellen kann ebenfalls nicht abgeleitet werden, dass Triglyzeride in der vorliegenden Indikation einen validen Surrogatendpunkt darstellen [12,13,14,15,16,17].</p> <p>In der Gesamtschau kann die Berechnung einer Korrelation aus Beobachtungsstudien nicht mit Surrogatvalidierung gleichgesetzt werden; Kriterien für Surrogatendpunkte werden im IQWiG-Methodenpapier [7] wie folgt beschrieben: „Ein Surrogatendpunkt kann dann als valide gelten, wenn der Effekt auf den zu ersetzenden patientenrelevanten Endpunkt durch den Effekt auf den Surrogatendpunkt in einem ausreichenden Ausmaß erklärt wird. [...] Diese Verfahren bedürfen in der Regel einer Metaanalyse von mehreren randomisierten Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden“ (IQWiG-Methoden 5.0, S. 45). Ein entsprechendes Validierungsverfahren wurde vom pU nicht vorgelegt, vielmehr wurden lediglich Studien präsentiert, die den Prädiktionseffekt der Triglyzeride auf die Morbidität zeigen.</p> <p>Zusammenfassend stellen Triglyzeridwerte bei einem FCS ein zentrales diagnostisches und therapeutisches Zielkriterium dar. Gemäß den Angaben in der wissenschaftlichen Literatur sind bei einer unbehandelten FCS extrem erhöhte Triglyzeridwerte im Blutplasma (&gt; 885 mg/dl, 10 mmol/l) ein zentrales diagnostisches Charakteristikum [9,11,18]. Dabei können die TG-Werte zwischen 15.00 und 15.000 mg/dl oder höher liegen [19]. Klinisch symptomatisch wird das FCS meist erst ab TG-Werten &gt; 1.000 mg/dl in Form von rezidivierenden, abdominellen Beschwerden, die vom Epigastrium in den Rücken oder auch in den oberen Brustkorb ausstrahlen können [9]. Eine schwerwie-</p>

<b>Morbidität</b>																												
	<p>gende Komplikation bzw. ein Symptom der FCS sind schwere und rezidivierende, akute Pankreatitiden, die langfristig zu einer endokrinen und exokrinen Pankreasinsuffizienz einschließlich Diabetes und Steatorrhö führen. Die schwerwiegendste Erscheinungsform der primären Chylomikronämie ist die Pankreatitis, die in schweren Fällen tödlich verlaufen kann (insgesamt 5–6 %), jedoch in der Regel nur mit einer schweren FCS (definiert als Nüchterntriglyceridspiegel &gt; 20 mmol/l) verbunden ist [3]. Häufig betragen die TG-Werte bei beginnenden Anzeichen einer Pankreatitis &gt; 1.000–2.000 mg/dl (&gt; 11,3–22,6 mmol/l), wobei es hier keinen harten Grenzwert gibt. So können Personen auch TG-Werte von 4.000–6.000 mg/dl (45,2–67,8 mmol/l) aufweisen, ohne eine Pankreatitis zu entwickeln. Generell ist die Reduzierung der Triglyzeride primäres therapeutisches Ziel der FCS, um u. a. das Pankreatitisrisiko zu reduzieren [9,18].</p> <p><b>Patientenrelevanz</b></p> <p>Bei dem Endpunkt handelt es sich um einen Laborparameter. Ein eindeutiger Zusammenhang oder Belege aus Studien zur Validierung des Triglyzeridspiegel (nüchtern) als patientenrelevanter Endpunkt oder als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt, die für die Bewertung des Ausmaßes eines Zusatznutzens berücksichtigt werden können, wurden nicht vorgelegt. Die prozentuale Veränderung des Triglyzeridspiegel (nüchtern) bis Monat 3 sowie Monat 6 und Monat 12 werden als nicht patientenrelevant bewertet, jedoch ergänzend dargestellt.</p>																											
<b>Endpunkt</b>	<b>Abdominale Schmerzen</b>																											
<b>Operationalisierung</b>	<p>Gemäß Studienprotokoll sollte die Häufigkeit und Schwere abdominaler Schmerzen als sekundärer Endpunkt analysiert werden. Im SAP wird der Durchschnitt der maximalen Intensität abdominaler Schmerzen als sekundärer Endpunkt aufgeführt. Darüber hinaus wurden zwei explorative Analysen für eine Teilpopulation der FAS-Population durchgeführt, die während des Screeningzeitraums und Woche 1 abdominale Schmerzen (Schmerzscore &gt; 0) gemeldet hatten.</p> <p>Die Erfassung abdominaler Schmerzen erfolgte mithilfe eines elektronischen Patiententagebuchs mithilfe eines Tablets. Detaillierte Angaben zur Art der abgefragten Informationen werden lediglich in einem Amendment zum Studienbericht berichtet. Es wurde erfragt, ob abdominale Schmerzen innerhalb der letzten Woche auftraten und falls ja, wie hoch die maximale Intensität der Schmerzen auf einer 11-Punkte-NRS von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (unerträgliche Schmerzen) waren. Für den Punktwert von 5 wird das Attribut „moderater Schmerz“ im Patiententagebuch angegeben. Die Patientinnen und Patienten wurden wöchentlich zu einer festgelegten Zeit automatisch an die Eingabe in das elektronische Patiententagebuch erinnert. Die wöchentlich berichteten Werte bezüglich abdominaler Schmerzen im elektronischen Tagebuch, wurden gemäß folgender Übersicht den Visiten zugeordnet.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Zuordnung zur Visite (Woche)</th> <th style="text-align: left;">Geplanter Studientag</th> <th style="text-align: left;">Zeitfenster (Tag)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Woche -n</td> <td>-n x 7</td> <td>(-n x 7 - 3) bis (-n x 7 + 3)</td> </tr> <tr> <td>Woche -1</td> <td>-7</td> <td>-10 bis -4</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>1</td> <td>-3 bis 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) x 7 + 1</td> <td>(n - 1) x 7 - 2 bis (n - 1) x 7 + 4</td> </tr> <tr> <td>...</td> <td>...</td> <td>...</td> </tr> <tr> <td>56</td> <td>386</td> <td>383–389</td> </tr> </tbody> </table> <p>Laut SAP war der Baselinewert definiert als Durchschnitt der maximalen Intensität während des Screenings und Woche 1 der Studie. Hatten Personen mehrfache Werte innerhalb eines solchen Zeitfensters, wurde der schlechteste (höchste) Wert in der Zusammenfassung und Analyse des Endpunktes berichtet. Behandlungsphase war definiert als Tag der ersten Dosierung bis zur letzten</p>	Zuordnung zur Visite (Woche)	Geplanter Studientag	Zeitfenster (Tag)	Woche -n	-n x 7	(-n x 7 - 3) bis (-n x 7 + 3)	Woche -1	-7	-10 bis -4	1	1	-3 bis 1	2	8	5–11	3	15	12–18	n	(n - 1) x 7 + 1	(n - 1) x 7 - 2 bis (n - 1) x 7 + 4	...	...	...	56	386	383–389
Zuordnung zur Visite (Woche)	Geplanter Studientag	Zeitfenster (Tag)																										
Woche -n	-n x 7	(-n x 7 - 3) bis (-n x 7 + 3)																										
Woche -1	-7	-10 bis -4																										
1	1	-3 bis 1																										
2	8	5–11																										
3	15	12–18																										
n	(n - 1) x 7 + 1	(n - 1) x 7 - 2 bis (n - 1) x 7 + 4																										
...	...	...																										
56	386	383–389																										

<b>Morbidität</b>	
	<p>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>Eine Zusammenfassung der Bauchschmerzen nach folgenden Kategorien wird ebenfalls dargestellt: keine (Schmerzwert: 0), leicht (Schmerzwert: 1–3), mittel (Schmerzwert: 4–6) oder stark (Schmerzwert: 7–10).</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Die Erfassung der abdominalen Schmerzen erfolgte während der bis zu 8 Wochen andauernden Screeningphase (Run-in-Phase), zu Baseline, wöchentlich während der Behandlungsphase von 52 Wochen [<math>\pm 2</math> Tage] sowie während der anschließenden Nachbeobachtungsphase von 13 Wochen [<math>\pm 2</math> Tage und dann <math>\pm 7</math> Tage]. Für Studienteilnehmende, die direkt nach der Behandlungsphase von 52 Wochen in die Studie APPROACH OLE wechseln, entfiel die Erfassung während der Nachbeobachtungsphase. Es wird berichtet, dass bei vorzeitiger Beendigung, das Tablet zur Erfassung des elektronischen Patiententagebuches zurückgegeben werden musste. Dabei bleibt unklar, ob auch Personen, welche die Behandlung, aber nicht die Studie abbrachen, das Tablet zurückgeben mussten und damit nicht mehr an der Erfassung der abdominalen Schmerzen in Form des elektronischen Patiententagebuchs teilnahmen.</p> <p><b>Imputation fehlender Werte</b></p> <p>Fehlende Werte wurden durch die Imputationsmethode NOCB ersetzt, wenn ein nachfolgender Wert vorhanden war. Fehlende Daten nach dem letzten zur Verfügung stehenden Wert einer Person wurden nicht ersetzt.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population für den Datenschnitt 28.04.2017.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b></p> <p>Die Operationalisierung ist größtenteils nachvollziehbar. Allerdings ist unklar, ob abdominale Schmerzen auch weiterhin bei Studienteilnehmenden erfasst wurden, nachdem sie vorzeitig die Behandlung abbrachen.</p> <p><b>Validität</b></p> <p>Die Erhebung des Endpunktes wird als valide und patientenrelevant eingeschätzt. In einer narrativen Literaturübersicht mit ca. 220 Quellen wurden psychometrische Eigenschaften verschiedener Instrumente zur Erfassung der Schmerzintensität beschrieben und diskutiert [8]. Als ein Ergebnis geht hervor, dass die NRS ein etabliertes Instrument zur Selbstbeurteilung der Schmerzintensität ist. Reliabilität, Validität und Sensitivität der 11-Punkte-NRS sind in vielfachen Studien und Populationen belegt. Es ist anzumerken, dass über den Endpunkt lediglich das Ausmaß / die Intensität des Schmerzes, aber nicht die Dauer oder Häufigkeit abgebildet werden. Dauer und Häufigkeit können ebenfalls patientenrelevante Dimensionen von Schmerz abbilden.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b></p> <p>Pankreatitiden stellen eine der wichtigsten Komplikationen des FCS dar und gehen mit abdominalen Schmerzen einher. Der Endpunkt wird daher als patientenrelevant eingeschätzt. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Der Endpunkt wird anhand diagnostischer Kriterien durch ein verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee (Pancreatitis Adjudication Committee, PAC) bestätigt. Dieses Komitee bestand aus drei Mitgliedern, deren Beurteilung auf den Revised Atlanta Diagnostic Criteria für akute Pankreatitiden beruhte. Diese Kriterien verlangen, dass zwei der folgenden drei Kriterien für die Diagnose einer akuten Pankreatitis erfüllt sind:</p>

<b>Morbidität</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abdominaler Schmerz, der vereinbar mit einer akuten Pankreatitis ist (akuter Beginn eines persistierenden, schwerwiegenden, epigastrischen Schmerzes, der oft in den Rücken ausstrahlt);</li> <li>• Aktivität der Serumlipase (oder Amylase), die mindestens dreimal größer als das obere Ende des Normalwertes ist;</li> <li>• charakteristische Befunde einer akuten Pankreatitis bei einer kontrastverstärkten Computertomographie, einer Magnetresonanztomographie oder eines transabdominalen Ultraschalls.</li> </ul> <p>Da Personen mit Hypertriglyzeridämie jedoch ein erhöhtes Risiko für wiederholt auftretende Pankreatitiden haben, wird im klinischen Alltag oft von den oben aufgeführten Kriterien abgewichen und ein pragmatischer Ansatz bei der Diagnose einer akuten Pankreatitis verfolgt. Zudem zeigen diese Personen oft keine Auffälligkeiten in der Aktivität der Amylase, was an einer Interferenz mit dem entsprechenden Labortest liegen kann. 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"> <li>• <b>Dokumentierte Pankreatitis:</b> Entsprechend den oben genannten Revised Atlanta Diagnostic Criteria für akute Pankreatitiden.</li> <li>• <b>Wahrscheinliche Pankreatitis:</b> 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"> <li>○ abdominaler Schmerz, der vereinbar mit einer akuten Pankreatitis ist (akuter Beginn eines persistierenden, schwerwiegenden, epigastrischen Schmerzes, der oft in den Rücken ausstrahlt);</li> <li>○ 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]);</li> <li>○ Werte für Amylase oder Lipase sind erhöht, aber nicht über das dreifache der oberen Grenze des Normalwertes hinaus;</li> <li>○ radiologische Untersuchungen nicht durchgeführt oder diagnostisch verwertbar;</li> <li>○ Diagnose einer akuten Pankreatitis bei der Entlassung durch eine Oberärztin / einen Oberarzt, keine alternative Diagnose vorgeschlagen.</li> </ul> </li> <li>• <b>Mögliche Pankreatitis:</b> Dokumentation typischer klinischer Merkmale einer Pankreatitis bei einer Person mit einer Krankengeschichte von Pankreatitiden; dabei müssen alle folgenden Merkmale erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ vorhergehende medizinische Diagnose einer akuten Pankreatitis;</li> <li>○ abdominaler Schmerz, der vereinbar mit einer akuten Pankreatitis ist (akuter Beginn eines persistierenden, schwerwiegenden, epigastrischen Schmerzes, der oft in den Rücken ausstrahlt);</li> <li>○ 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]);</li> <li>○ Werte für die Serumamylase oder Serumlipase entweder normal, nicht bestimmt oder fehlend;</li> <li>○ radiologische Untersuchungen nicht durchgeführt oder diagnostisch verwertbar;</li> <li>○ Diagnose einer akuten Pankreatitis bei der Entlassung durch die Ärztin / den Arzt, keine alternative Diagnose.</li> </ul> </li> </ul> <p>Das Komitee beurteilte das Vorliegen einer Pankreatitis auf Basis der oben beschriebenen, präspezifizierten Kriterien anhand eines vom Studienzentrum ausgefüllten „Suspected Pancreatitis Worksheet“. Dieser Bogen wurde im Fall einer vermuteten oder diagnostizierten Pankreatitis vom Studienzentrum an das Komitee gesendet. Zusätzlich überprüfte das Komitee alle SUE, welche mit MedDRA-Terms assoziiert waren, die auf eine Pankreatitis hinweisen können. Dazu gehörten u. a. Abdominelle Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Terms, welche das Wort „Pankreatitis“ enthielten.</p>

<b>Morbidität</b>	
	<p>Für potentielle Fälle forderte das Komitee das „Suspected Pancreatitis Worksheet“ vom Studienzentrum an. Die Bestätigung einer akuten Pankreatitis wurde von zwei der drei Mitglieder des Expertenkomitees, für alle Fälle von vermuteter oder diagnostizierter Pankreatitis, durchgeführt. War deren Urteil nicht einstimmig, wurde das dritte Mitglied hinzugezogen. Wurde auch in dieser Konstellation kein Konsens erreicht, fiel die Entscheidung durch die/den Vorsitzende/n des Komitees.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b> Kontinuierlich – wöchentlich.</p> <p><b>Imputation fehlender Werte</b> Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population für den Datenschnitt 28.04.2017.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b> Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Die Klassifikationskriterien waren präspezifiziert.</p> <p><b>Validität und Patientenrelevanz</b> Der Erhebung des Endpunktes wird als ausreichend standardisiert eingeschätzt. Die Bestätigung des Endpunktes erfolgte auf Basis eines verblindeten, unabhängigen Expertenkomitees. Es bleibt unklar, inwieweit die erweiterte Klassifikation der Atlanta-Kriterien in der Versorgung als etabliert gilt. Unklar dabei ist, inwieweit als wahrscheinliche oder mögliche Pankreatitis klassifizierte Events in diese Auswertung einbezogen wurden. Die Auswertung erfolgte auf Basis der Anzahl der Events und als jährliche Rate, wobei die jährliche Rate als explorativer Endpunkt im SAP, nicht aber im Protokoll präspezifiziert war. Die jährliche Rate wurde für jede Person berechnet, als <math>365,25 \times</math> die Anzahl der Ereignisse während der Behandlungsperiode geteilt durch die Behandlungsdauer. Die Behandlungsdauer war definiert als der Zeitraum zwischen der letzten und der ersten Dosis + 28 Tage. Gemäß Angaben in Amendment 8 des Studienprotokolls (03.08.2016) wurden Pankreatitiden als Sicherheitsendpunkt erfasst und sollten bei vorzeitigem Behandlungsabbruch weiter erhoben werden. Allerdings wurden Personen, die die Behandlungsphase von 52 Wochen vorzeitig abgebrochen haben, nicht für die gesamte Studiendauer von 52 Wochen berücksichtigt, obwohl Daten in der weiteren Beobachtungszeit erhoben wurden. Somit wurde in der Analyse die Zeit nach Abbruch der Behandlung nicht mehr berücksichtigt. Weiterhin bleibt unklar, ob für eine unverzerrte Ermittlung der Inzidenzdichte die Annahmen (seltene Ereigniszahl und gleichmäßige Verteilung über den Beobachtungszeitraum) erfüllt sind. Der Vergleich der Raten zwischen Interventions- und Kontrollgruppe basierte auf einem Zwei-Stichproben-T-Test, obwohl bei den vorliegenden Daten nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann, da für die überwiegende Anzahl der Studienteilnehmenden die Rate 0 ist. Ereigniszeitanalysen wurden nicht durchgeführt.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b> Pankreatitiden stellen eine der wichtigsten Komplikationen des FCS dar und gehen mit akuten Schmerzen einher. Der Endpunkt wird daher als patientenrelevant eingeschätzt. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

<b>Morbidität</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>Häufigkeit der Kombination aus Episoden akuter Pankreatitiden und/oder patientenberichteten abdominalen Schmerzes</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Bei dem Endpunkt „Häufigkeit der Kombination aus Episoden akuter Pankreatitiden und/oder patientenberichteten abdominalen Schmerzes“ handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt. Gemäß SAP wurde die Kombination aus der jährlichen Rate einer akuten Pankreatitis und/oder die patientenberichteten mittelschweren oder schweren abdominalen Schmerzen (Schmerzscore: 4–10) während der Behandlungsperiode wie folgt berechnet: 365,25 x die Anzahl der Ereignisse während der Behandlungsperiode geteilt durch die Behandlungsdauer. Die Behandlungsphase war definiert als Anzahl der Tage zwischen erster und letzter Dosierung + 28 Tage. Detaillierte Angaben zur Operationalisierung der Einzelkomponenten des Endpunktes sind der Beschreibung der Einzelkomponenten zu entnehmen.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b> Endsprechen den Zeitpunkten der Endpunkte „Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden“ und „Abdominale Schmerzen“.</p> <p><b>Imputation fehlender Werte</b> Fehlende Werte für abdominale Schmerzen wurden mittels der Imputationsmethode NOCB ersetzt, wenn ein nachfolgender Wert vorhanden war. Fehlende Daten nach dem letzten zur Verfügung stehenden Wert einer Person wurden nicht ersetzt. Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population für den Datenschnitt 28.04.2017.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b> Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar beschrieben. Die Imputationsmethode sollte noch in der SAP-Version 2.0 (03.02.2017) mittels LOCF-Methode durchgeführt werden, dies wurde mit Amendment 1 der SAP-Version 2.0 in die NOCB-Version geändert. Eine Rationale hierfür fehlt.</p> <p><b>Validität</b> Die Erhebung der Einzelkomponenten des Endpunktes wird grundlegend als valide eingeschätzt. Limitationen sind, wie bereits oben beschreiben, eine Nichtberücksichtigung der Events, welche nach Abbruch der Behandlung aufgetreten sind, sowie die Frage, ob für eine unverzerrte Ermittlung der Inzidenzdichte die Annahmen (seltene Ereigniszahl und gleichmäßige Verteilung über den Beobachtungszeitraum) erfüllt sind. Der Vergleich der Raten zwischen Interventions- und Kontrollgruppe basierte auf einem Zwei-Stichproben-T-Test, obwohl bei den vorliegenden Daten nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann, da für eine große Anzahl der Studienteilnehmenden die Rate 0 ist. Ereigniszeitanalysen wurden nicht durchgeführt. Abdominale Schmerzen und Pankreatitiden sind wichtige Symptome des FCS.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b> Wie auch die Einzelkomponenten wird der zusammengesetzte Endpunkt daher als patientenrelevant eingeschätzt. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>



<b>Morbidität</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>Veränderung des Gesundheitszustands anhand der EQ-5D-VAS</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Zur Messung des allgemeinen Gesundheitszustands wurde die EQ-5D-VAS verwendet. Die EQ-5D-VAS ist eine Skala von 0 bis 100, auf der die Patientinnen und Patienten ihren Gesundheitszustand einschätzen. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b> Die Erhebungszeitpunkte für die EQ-5D-VAS waren während der Behandlungsphase (Woche 1, 13, 26, 52 [<math>\pm</math> 2 Tage]) und einmalig während der anschließenden Nachbeobachtungsphase zu Woche 65 [<math>\pm</math> 7 Tage]). Die visuelle Analogskala wird nach Behandlungsgruppe zu den Erhebungszeitpunkten und als Veränderung zu Baseline mittels ANCOVA-Modell mit Alter und Baselinewert als Kovariable dargestellt.</p> <p><b>Imputation fehlender Werte</b> Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population für den Datenschnitt 28.04.2017.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b> Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar beschrieben. Eine MID sowie Responderanalysen wurde seitens des pU nicht präspezifiziert und nicht durchgeführt. Es bleibt unklar, ob die EQ-5D-VAS auch weiterhin bei Studienteilnehmenden erfasst wurden, nachdem sie vorzeitig die Behandlung abbrachen.</p> <p><b>Validität und Patientenrelevanz</b> Die EQ-5D-VAS wird als valide und reliabel zur Einschätzung des Gesundheitszustandes angesehen. Der Gesundheitsstatus, der mittels EQ-5D-VAS gemessen wird, ist patientenrelevant. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens; FAS: Full Analysis Set; FCS: Familiäres Chylomikronämie-Syndrom; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; LOCF: Last Observation Carried Forward; LPLD: Lipoproteinlipasedefizienz; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MID: Minimal Important Difference; NOCB: Next Observation Carried Back; NRS: Numerische Rating-Skala; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SAP: Statistischer Analyseplan; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se.

*Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität*

<b>Lebensqualität</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>Veränderung der Lebensqualität anhand des SF-36</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Der SF-36 ist ein krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, welcher aus 8 Domänen (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, emotionale Rollenfunktion, Vitalität, psychisches Wohlbefinden, soziale Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung) mit insgesamt 35 Items besteht. Mit einem Einzelitem wird zusätzlich der aktuelle Gesundheitszustand im Vergleich zum vergangenen Jahr erfragt; dieses Item geht jedoch nicht in den Gesamtscore des SF-36 ein. Die Antwortkategorien bestehen aus sowohl dichotomen Ja-/Nein-Antworten als auch aus mehrstufig skalierten Antwortkategorien. Die verschiedenen Domänen werden zusätzlich zu einer körperlichen (PCS) sowie zu einer psychischen (MCS) Summenskala zusammengefasst. Die PCS schließt die</p>

<b>Lebensqualität</b>																							
	<p>Domänen-Skalen für körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung ein. In die MCS gehen die Domänen-Skalen Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden ein. Dabei kennzeichnet eine höhere Punktzahl eine Verbesserung. Es können Werte von 0 bis 100 angenommen werden, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand widerspiegelt.</p> <p>Gemäß Studienunterlagen wird der SF-36 nach Behandlungsgruppe zu den Erhebungszeitpunkten und als Veränderung zu Baseline mittels ANCOVA-Modell mit Alter und Baselinewert als Kovariable für die einzelnen Domänen dargestellt. Post hoc wurde die Auswertung für die Summenskalen PCS und MCS festgelegt.</p> <p>Für die Beschreibung der klinischen Relevanz der Ergebnisse für die Zielpopulation zitiert der pU post hoc im Dossier (Modul 4) relevante Schwellenwerte (MID) für die Summenskalen und die einzelnen Domänen; siehe folgende Übersicht:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #d3d3d3;">Domäne bzw. Summenskala</th> <th style="background-color: #d3d3d3;">MID</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Körperliche Funktionsfähigkeit</td> <td>&gt; 4,3 Punkte</td> </tr> <tr> <td>Körperliche Rollenfunktion</td> <td>&gt; 3,4 Punkte</td> </tr> <tr> <td>Emotionale Rollenfunktion</td> <td>&gt; 4,5 Punkte</td> </tr> <tr> <td>Vitalität</td> <td>&gt; 6,2 Punkte</td> </tr> <tr> <td>Psychisches Wohlbefinden</td> <td>&gt; 6,2 Punkte</td> </tr> <tr> <td>Soziale Funktionsfähigkeit</td> <td>&gt; 6,9 Punkte</td> </tr> <tr> <td>Körperliche Schmerzen</td> <td>&gt; 6,2 Punkte</td> </tr> <tr> <td>Allgemeine Gesundheitswahrnehmung</td> <td>&gt; 7,2 Punkte</td> </tr> <tr> <td>Körperliche Summenskala (PCS)</td> <td>&gt; 3,4 bzw. <math>\geq 3</math> Punkte</td> </tr> <tr> <td>Psychische Summenskala (MCS)</td> <td>&gt; 4,6 bzw. <math>\geq 5</math> Punkte</td> </tr> </tbody> </table> <p>Post hoc wurden explorative Analysen für den SF-36 in der Subpopulation der Patientinnen und Patienten durchgeführt, die über abdominale Beschwerden während des Screeningzeitraums berichteten, und bei jenen, bei denen vor der Dosierung Pankreatitisereignisse festgestellt wurden.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b> Der SF-36 wurde zu Baseline (zu irgendeinem Zeitpunkt vor der ersten Dosierung), zu Woche 13, 26 und 52 erhoben.</p> <p><b>Imputation fehlender Werte</b> Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population für den Datenschnitt 28.04.2017.</p>	Domäne bzw. Summenskala	MID	Körperliche Funktionsfähigkeit	> 4,3 Punkte	Körperliche Rollenfunktion	> 3,4 Punkte	Emotionale Rollenfunktion	> 4,5 Punkte	Vitalität	> 6,2 Punkte	Psychisches Wohlbefinden	> 6,2 Punkte	Soziale Funktionsfähigkeit	> 6,9 Punkte	Körperliche Schmerzen	> 6,2 Punkte	Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	> 7,2 Punkte	Körperliche Summenskala (PCS)	> 3,4 bzw. $\geq 3$ Punkte	Psychische Summenskala (MCS)	> 4,6 bzw. $\geq 5$ Punkte
Domäne bzw. Summenskala	MID																						
Körperliche Funktionsfähigkeit	> 4,3 Punkte																						
Körperliche Rollenfunktion	> 3,4 Punkte																						
Emotionale Rollenfunktion	> 4,5 Punkte																						
Vitalität	> 6,2 Punkte																						
Psychisches Wohlbefinden	> 6,2 Punkte																						
Soziale Funktionsfähigkeit	> 6,9 Punkte																						
Körperliche Schmerzen	> 6,2 Punkte																						
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	> 7,2 Punkte																						
Körperliche Summenskala (PCS)	> 3,4 bzw. $\geq 3$ Punkte																						
Psychische Summenskala (MCS)	> 4,6 bzw. $\geq 5$ Punkte																						
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b> Die Operationalisierung des Endpunkts ist soweit nachvollziehbar. Es wird davon ausgegangen, dass dem Scoring entsprechend dem im Manual beschriebenen Auswertungsalgorithmus gefolgt wurde. Aussagen hierzu finden sich in den Studienunterlagen nicht. Es bleibt unklar, ob der SF-36 auch weiterhin bei Patientinnen und Patienten erhoben wurde, wenn diese die 52-wöchige Behandlungsphase abgebrochen haben. Für Studienteilnehmende, die nicht in die Extensionsstudie APPROACH OLE wechselten, wurde gemäß Studienunterlagen keine weitere Erhebung in der Nachbeobachtungsphase durchgeführt. Eine Rationale hierfür fehlt.</p> <p><b>Validität und Patientenrelevanz</b> Der SF-36 ist ein häufig genutzter und generischer Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der SF-36v1 wurde 1990 und der SF-36v2 wurde 1998 entwickelt. Der Fragebogen steht in unterschiedlichen Sprachen zur Verfügung. Die psychometrischen Gütekriterien wurden untersucht. Studien zu einer indikationsspezifischen MID oder eine indikationsspezifische Validierungsstudie liegen nicht vor. Die Herleitung der verwendeten Größenordnung der MID</p>																						

<b>Lebensqualität</b>	
	<p>von &gt; 3,4 bzw. <math>\geq 3</math> Punkten für die PCS und &gt; 4,6 bzw. <math>\geq 5</math> Punkten für die MCS sowie der MID für die einzelnen Domänen wurde vom pU nicht hinreichend begründet. Die Festlegung der MID erfolgte nicht a priori in den Studienunterlagen, sondern erst post hoc im Dossier (Modul 4). Als Quelle referenziert der pU im Dossier (Modul 4) das SF-36 User Manual [13]. Die Herleitung der in dem Manual dargelegten MID basiert hierbei auf verteilungsbasierten Annahmen. Die Auswahl der MID bezieht sich auf ein 80%-KI und einer Fehlerkorrelation zwischen Baseline- und Follow-up-Messung von 0,1. Eine Ableitung einer Relevanzschwelle aus mindestens einem ankerbasierten Verfahren aus longitudinalen Daten sollte vorliegen. So sollte die gewählte MID ergänzend mit Auswertungen zu Mittelwertdifferenzen (hier 0,5 Standardabweichung) oder mit ankerbasierten Verfahren in der untersuchten Indikation überprüft werden. Dies gilt als nicht erfüllt. Die Entwicklergruppe des SF-36v2 schlägt ein Änderungskriterium basierend auf statistischer Signifikanz (p-Wert 0,05) vor, das Ähnlichkeiten mit dem von Jacobson und Truax (1991) vorgeschlagenen zuverlässigen Veränderungsindex (RCI) aufweist und eine Korrelation zwischen Baseline- und Follow-up-Bewertungen annimmt und das Risiko einer falschen Klassifizierung einer Person als Responder gegen das Risiko abwägt, eine echte Behandlungsreaktion zu übersehen. Basierend auf diesem Ansatz werden die folgenden Responder-Definitionswerte von der Entwicklergruppe des SF36v2 in Form von T-Score-Punkten für die SF-36v2 vorgeschlagen: PCS: 3,8; MCS: 4,6; körperliche Funktionsfähigkeit: 4,3; körperliche Rollenfunktion: 4,0; körperliche Schmerzen: 5,5; allgemeine Gesundheitswahrnehmung: 7,0; Vitalität: 6,7; soziale Funktionsfähigkeit: 6,2; emotionale Rollenfunktion: 4,6; psychisches Wohlbefinden: 6,7. Die Autoren argumentieren weiter (S. 177): „While these suggestions represent the best estimates based on currently available evidence, note with caution that MID is the focus of many current research projects, the data from which may necessitate the modification of the MID and responder definition guidelines suggested in this manual.“ [10]. Die Validität der gewählten MID für die Summenskalen und Einzeldomänen wurde vom pU nicht ausreichend begründet. Zudem bestehen, wie oben bereits adressiert, methodische Limitationen bezogen auf die Herleitung der MID. In bisherigen Verfahren wurde eine Relevanzschwelle von <math>\geq 5</math> als eine Annäherung an eine geeignete MID für die Summenskalen MSC und PCS des SF-36 angesehen, weshalb diese für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b></p> <p>Die Lebensqualität, die mittels SF-36 gemessen wird, ist patientenrelevant. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer <u>Verbesserung der Lebensqualität</u>.“</p>

Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; ANCOVA: Kovarianzanalyse; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MCS: Psychische Summenskala; MID: Minimal Important Difference; PCS: Körperliche Summenskala; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCI: Reliable Change Index; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey (Fragebogen).

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
<b>Operationalisierung</b>	<p>Ein unerwünschtes Ereignis (UE) wurde als nachteiliges oder unbeabsichtigtes Zeichen (inklusive z. B. eines klinisch signifikanten abnormen Laborbefundes), Symptom oder Krankheit definiert, welches zeitlich mit der Studie oder dem Gebrauch der Studienmedikation assoziiert ist, unabhängig davon, ob das UE als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend erachtet wurde.</p> <p>Alle vorbestehenden Erkrankungen oder Anzeichen und/oder Symptome, die bei einer Patientin / einem Patienten vor Beginn der Studie (d. h. vor der Einwilligung nach Aufklärung) vorliegen, sollten als Krankengeschichte und nicht als UE erfasst werden, es sei denn, die bereits vorbestehenden Erkrankungen oder Anzeichen und/oder Symptome haben sich verschlimmert.</p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA (Version 19.1) kodiert.</p> <p>Die Beurteilung des Schweregrads erfolgte anhand der Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leicht: Das Ereignis wurde leicht durch die Patientin / den Patienten ertragen und hatte keinen Einfluss auf die täglichen Aktivitäten.</li> <li>• Moderat: Das Ereignis verursachte mehr Beschwerden und beeinträchtigte die üblichen täglichen Aktivitäten der Patientin / des Patienten.</li> <li>• Schwer: Das Ereignis behinderte die Patientin / den Patienten und verursachte erhebliche Beeinträchtigungen der üblichen täglichen Aktivitäten.</li> </ul> <p><b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b></p> <p>Ein SUE wurde als unerwünschtes Ereignis definiert, wenn es nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals oder des Sponsors</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• den Tod einer Patientin / eines Patienten zur Folge hatte,</li> <li>• unmittelbar lebensbedrohlich war,</li> <li>• eine Einweisung ins Krankenhaus oder einen verlängerten Krankenhausaufenthalt erforderlich machte,</li> <li>• eine anhaltende oder schwerwiegende Behinderung oder Einschränkung oder</li> <li>• eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich zog.</li> </ul> <p>Darüber hinaus wurde ein unerwünschtes Ereignis als SUE klassifiziert, wenn es ein wichtiges medizinisches Ereignis war, das nicht tödlich oder lebensbedrohend war oder eine Hospitalisierung zur Folge hatte, sofern es nach einer angemessenen medizinischen Einschätzung die Patientin / den Patienten gefährdete und eine medizinische oder chirurgische Maßnahme zur Folge hatte, um eines der oben aufgezählten SUE zu verhindern.</p> <p><b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) gemäß SAP-Version 2.0 (03.02.2017)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduktion der Thrombozytenzahl <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduktion der Thrombozytenzahl auf <math>&lt; 50.000/\text{mm}^3</math> im Zusammenhang mit schweren Blutungen oder klinisch relevanten nicht-schweren Blutungen</li> <li>○ Reduzierung der Thrombozytenzahl auf <math>&lt; 25.000/\text{mm}^3</math>, unabhängig vom Blutungsstatus</li> </ul> </li> <li>• Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle* <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Erythem (PT)</li> <li>○ Schwellung der Injektionsstelle (PT)</li> <li>○ Pruritus (PT)</li> <li>○ Injektionsschmerzen (PT)</li> <li>○ Empfindlichkeit der Injektionsstelle (PT)</li> </ul> </li> <li>• Grippeähnliche Reaktionen**</li> <li>• Blutungen</li> <li>• Zweimaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von <math>&lt; 140.000/\text{mm}^3</math> oder einmaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von <math>&lt; 100.000/\text{mm}^3</math></li> </ul>

Sicherheit	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALT &gt; 3 ULN</li> </ul> <p><i>* Es werden nur Ereignisse berücksichtigt, die am Tag der Injektion beginnen und mindestens 2 Tage andauern (d. h. Ereignisbeginn am Tag der Injektion und Auflösungsstag nicht am Tag der Injektion oder am Tag nach der Injektion).</i></p> <p><i>** Definiert als entweder (A) grippeähnliche Erkrankung oder (B) Pyrexie oder Hitzegefühl oder erhöhte Körpertemperatur, plus mindestens 2 der folgenden Punkte: Schüttelfrost, Myalgie, Arthralgie, beginnend am Tag der Injektion oder am nächsten Tag.</i></p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b> Die Erfassung von UE und SUE beginnt mit dem Eintritt in die Studie (Unterzeichnung Informed Consent) und endet mit der anschließenden Nachbeobachtungsphase (Woche 65) oder mit der Behandlungsphase zu Woche 52, wenn die Teilnehmenden direkt in die Studie APPROACH OLE wechseln. Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation [Datenschnitt: 28.04.2017].</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b> Die Operationalisierung des Endpunkts ist eingeschränkt nachvollziehbar. So wurden im Studienprotokoll keine AESI festgelegt. Gegenüber der ersten SAP-Version (Stand: 12.09.2016) wurden mit der zweiten SAP-Version noch weitere AESI aufgenommen. Von Seiten des pU wurden ausschließlich nicht-adjustierte Effektschätzer ohne Berücksichtigung der unterschiedlichen Behandlungszeiten in den Studienarmen vorgelegt. Zudem wurden für die Erfassung der UE unterschiedliche Operationalisierungen für die Auswertung herangezogen. So wurde ein <i>UE während der Behandlung</i> definiert als UE, welches mit oder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments und mit oder vor der letzten Dosis des Studienmedikaments + 28 Tage beginnt oder verschlechtert. Ein <i>UE nach der Behandlung</i> wurde definiert als UE, welches am oder nach dem Tag der letzten Dosis des Studienmedikaments + 29 Tage und am oder vor der letzten Dosis des Studienmedikaments + 90 Tage beginnt. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse gemäß der Operationalisierung „Ein unerwünschtes Ereignis war definiert als jenes Ereignis, dass mit oder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnt oder sich verschlechtert“ herangezogen. Angaben zur Beobachtungsdauer in beiden Studienarmen für diese Operationalisierung liegen nicht vor.</p> <p><b>Validität</b> Der Endpunkt wird als valide eingeschätzt. Vor dem Hintergrund der Subjektivität werden die Ergebnisse nach Kausalzusammenhang nicht in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b> Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Grundsätzlich sollte bei der Interpretation der Sicherheitsdaten beachtet werden, dass in den UE auch krankheitsbedingte UE mit umfasst sein können.</p>

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; ALT: Alanin-Aminotransferase; AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; PT: Preferred Term; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SAP: Statistischer Analyseplan; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se; ULN: Obere Grenze des Normalwertes.

Nach Betrachtung der Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität werden in dieser Nutzenbewertung die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte und folgender Wirksamkeitsendpunkte berücksichtigt:

- Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte
- Häufigkeit und Intensität abdominaler Schmerzen
- Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden

- Häufigkeit der Kombination aus Episoden akuter Pankreatitiden und/oder patientenberichteten abdominalen Schmerzes
- Veränderung des Gesundheitszustands anhand der EQ-5D-VAS
- Veränderung der Lebensqualität anhand des SF-36

Der primäre Endpunkt „Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte“ wird in dieser Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. Eine Übersicht der für die vorliegende Nutzenbewertung wesentlichen Erhebungszeitpunkte findet sich in Tabelle 9.

Tabelle 9: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der APPROACH-Studie

Studiensite (Woche)	Screening-/ Run-in- Phase <sup>1)</sup>	Base- line	Behandlungsphase														Post- Treatment- Phase	
			Wo. 1	Wo. 4	Wo. 8	Wo. 12	Wo. 13	Wo. 19	Wo. 25	Wo. 26	Wo. 32	Wo. 38	Wo. 44	Wo. 50	Wo. 52	Wo. 58	Wo. 65	
<b>Endpunkte</b>																		
Veränderung der Nüchtern- Triglyzeridwerte <sup>2)</sup>	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Häufigkeit und Intensität abdominaler Schmerzen <sup>3)</sup>	wöchentlich																	
Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden <sup>3)</sup>	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x
Veränderung des Gesundheitszustands anhand der EQ-5D-VAS			x				x			x						x		x
Veränderung der Lebensqualität anhand des SF-36			x				x			x						x		x
Unerwünschte Ereignisse	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x

<sup>1)</sup> Screening-Verfahren umfasst Woche -8 bis Woche -2. Die Studienteilnehmende beginnen mit der Diät, der Medikamentenstabilisierung sowie dem Symptomtagebuch.

<sup>2)</sup> Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

<sup>3)</sup> Der kombinierte Endpunkt „Häufigkeit der Kombination aus Episoden akuter Pankreatitiden und/oder patientenberichteten abdominalen Schmerzes“ wurde entsprechend den Einzelkomponenten erhoben.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey (Fragebogen); Wo.: Woche.

## 2.4 Statistische Methoden

Die nachfolgenden Ausführungen basieren auf der SAP-Version 2.0 (Stand: 03.02.2017) und dem SAP-Amendment 1 (Stand: 28.02.2017) der APPROACH-Studie (Datenbanksperre: 28.04.2017).

Die wesentlichen Änderungen zu der ersten Version des SAP vom 12.09.2016 waren u. a.:

- Hinzufügen einer nichtparametrischen Analyse mittels eines Pattern Mixture-Modells für die Primäranalyse als Reaktion auf die FDA (Food and Drug Administration) vom 04.11.2016.
- Aktualisierung der Definition der Behandlungsphase, um Kommentaren der FDA vom 06.01.2017 nachzukommen:
  - Behandlungsphase wurde 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.
- Hinzufügen von sekundären Wirksamkeitsendpunkten nach Aufforderung durch die FDA vom 21.02.2017: Prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte zu Monat 6 und 12 im Vergleich zu Baseline.
- Durchführung einer Sensitivitätsanalyse nach Aufforderung durch die FDA vom 04.11.2016 für den sekundären Wirksamkeitsendpunkt „Durchschnitt der maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Behandlungsphase“ mit Imputation fehlender Werte.
- Zusammenfassungen für Thrombozytenwerte:
  - zwei Ereignisse einer Thrombozytenzahl von  $< 140.000/\text{mm}^3$ ;
  - ein Ereignis einer Thrombozytenzahl von  $< 100.000/\text{mm}^3$ ;
  - zwei Ereignisse einer Thrombozytenzahl von  $< 140.000/\text{mm}^3$  oder ein Ereignis einer Thrombozytenzahl von  $< 100.000/\text{mm}^3$ .

### Statistische Hypothese

Der primäre Endpunkt der APPROACH-Studie war die prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte von Baseline bis Monat 3, wobei der Wert für Monat 3 definiert war als Durchschnittswert der Messungen in Woche 12 (Tag 78) und 13 (Tag 85). Die Nullhypothese und alternative Hypothese für die prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte lauten:

- $H_0$ : Volanesorsen und Placebo haben die gleiche Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte von Baseline bis Ende Monat 3
- $H_1$ : Volanesorsen und Placebo haben unterschiedliche Veränderungen der Nüchtern-Triglyzeridwerte von Baseline bis Ende Monat 3

Stratifizierungsfaktoren umfassten: Krankengeschichte von Pankreatitiden (ja / nein) sowie Einnahme von Fibraten und/oder von ärztlich verschriebenen Omega-3-Fettsäuren (ja / nein). Die zufällige Zuteilung auf die zwei Behandlungsgruppen Volanesorsen und Placebo erfolgte mithilfe eines Interactive Voice-/Web-Response Systems (IXRS).

Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt unter der Annahme Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 0,05$ .



### **Zeitpunkte der Erhebung/Analyse**

- Der primäre Analysezeitpunkt ist am Ende des Monats 3, wobei der Nüchtern-Triglyzeridwert als Durchschnitt der Wochen 12 (Tag 78) und 13 (Tag 85) definiert ist.
- Der Analysezeitpunkt des Monats 6 liegt am Ende des Monats 6, wobei der Nüchtern-Triglyzeridwert als Durchschnitt der Wochen 25 (Tag 169) und 26 (Tag 176) definiert ist.
- Der Analysezeitpunkt des Monats 12 liegt am Ende des Monats 12, wobei der Nüchtern-Triglyzeridwert als Durchschnitt der Wochen 50 (Tag 344) / 51 (Tag 351) und 52 (Tag 358) definiert ist.

### **Interimsanalysen**

Es waren keine Interimsanalysen geplant.

### **Statistische Analysen**

#### Primärer Endpunkt

Für die Auswertung des primären Wirksamkeitsendpunktes „Prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte von Baseline zu Monat 3“ 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 Baselinewert als Kovariate enthält. Personen mit fehlenden Werten zu Monat 3 sollten mittels multiplen Imputationsmodell ersetzt werden. Da dies zu Monat 3 nicht der Fall war, wurden auch keine Daten imputiert. Für den primären Endpunkt wurden zusätzlich verschiedene Sensitivitätsanalysen für das Full Analysis Set und das Per-Protocol Set durchgeführt:

- Sensitivitätsanalysen 1 und 2: Basierten auf der Annahme, dass es Personenn mit fehlenden Nüchtern-Triglyzeridwerten zum Zeitpunkt Monat 3 geben würde. Da dies nicht der Fall war, wurden diese Sensitivitätsanalysen nicht durchgeführt.
- Sensitivitätsanalyse 3: Analyse wie für die primäre Analyse zu Monat 3 unter Verwendung eines ANCOVA-Modells für den Baselinewert der Nüchtern-Triglyzeridwerte im Vergleich zum Durchschnitt der Triglyzeridwerte für Woche 8 (Tag 50), 12 (Tag 78), 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.
- Sensitivitätsanalyse 4: Nichtparametrischer Wilcoxon-Rangsummentest, 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.
- Sensitivitätsanalyse 5: Nichtparametrische Analyse mittels der Wei-Johnson-Methode, auch für die prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte für Monat 3, 6 und 12 auf Basis der beobachteten Werte.

### Sekundäre Endpunkte

Alle Analysen der sekundären Endpunkte wurden mittels hierarchischer Teststrategie bestimmt. Diese wurden in der festgelegten Reihenfolge (siehe Tabelle 2) hierarchisch getestet.

Für die Auswertung „Prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte vom Baselinewert zu Monat 6 und 12“ wurde die gleiche Methode verwendet, wie für den primären Wirksamkeitsendpunkt beschrieben. Gleiches gilt für die Sensitivitätsanalysen.

Für die Analyse „Durchschnitt der maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen“ während der Behandlungsphase wurde die maximale Intensität krankheitsassoziierter abdominaler Schmerzen auf dem FCS-Symptom-Fragebogen gesammelt und wöchentlich durch die Patientin / den Patienten über den Bracket electronic Patient Reported Outcomes (ePRO) berichtet. Der Durchschnitt der maximalen Intensität des Wertes für patientenberichtete abdominale Schmerzen während der Behandlungsphase wurde mittels eines Zwei-Stichproben-T-Tests zwischen den Behandlungsarmen verglichen. Hatten Personen 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.

Bei dem Endpunkt „Häufigkeit der Kombination aus Episoden akuter Pankreatitiden und/oder patientenberichteten abdominalen Schmerzes“ handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt. Gemäß SAP wurde die Kombination aus der jährlichen Rate einer akuten Pankreatitis und/oder die von der Patientin / dem Patienten berichteten mittelschweren oder schweren abdominalen Schmerzen (Schmerzscore: 4–10) während der Behandlungsperiode wie folgt berechnet:  $365,25 \times$  die Anzahl der Ereignisse während der Behandlungsperiode geteilt durch die Behandlungsdauer. Die Behandlungsphase war definiert als Anzahl der Tage zwischen erster Dosierung und letzter Dosierung + 28 Tage. Detaillierte Angaben zur Operationalisierung der Einzelkomponenten des Endpunktes sind der Beschreibung der Einzelkomponenten zu entnehmen.

### Explorative Endpunkte

Fragebogen zur Erhebung der Morbidität (EQ-5D-VAS): Die Erhebung wurde als Baselinewert und zu den Wochen 13, 26, 52 und 65 vorgenommen. Der Gesundheitszustand wurde für die Behandlungsarme für den Baselinewert und die nachfolgenden Endpunkterhebungen sowie für die Veränderung zum Baselinewert dargestellt. Der Unterschied in der visuellen Analogskala zwischen den Behandlungsarmen wurde mittels eines ANCOVA-Modells analysiert, das die Behandlung, das Alter und den Baselinewert als Kovariate enthält.

Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität (SF-36): Die Erhebung wurde als Baselinewert und zu den Wochen 13, 26, 52 und 65 vorgenommen. Der Durchschnittswert für die gewichteten Werte wurde für die einzelnen Domänen und Behandlungsarme für den Baselinewert und die nachfolgenden Endpunkterhebungen sowie für die Veränderung zum Baselinewert dargestellt. Der Vergleich der Veränderungen zum Baselinewert zwischen den Behandlungsarmen wurde für die einzelnen Domänen mittels eines ANCOVA-Modells durchgeführt, das die Behandlung, das Alter und den Baselinewert als Kovariate enthält.

### Sicherheitsendpunkte

Die Auswertung des Endpunktes „Häufigkeit unabhängig bestätigter Pankreatitiden“ erfolgte auf Basis der Anzahl der Events und als jährliche Rate, wobei die jährliche Rate als explorativer

Endpunkt im SAP, nicht aber im Protokoll präspezifiziert war. Die jährliche Rate wurde für jede Patientin / jeden Patienten berechnet, als  $365,25 \times$  die Anzahl der Ereignisse während der Behandlungsperiode geteilt durch die Behandlungsdauer. Der Vergleich der Raten zwischen Interventions- und Kontrollgruppe basierte auf einem Zwei-Stichproben-T-Test, obwohl bei den vorliegenden Daten nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann, da für die überwiegende Anzahl der Studienteilnehmenden die Rate 0 ist. Ereigniszeitanalysen wurden nicht durchgeführt.

## **Umgang mit fehlenden Werten**

### Primärer Endpunkt

Bei der Endpunkterhebung zu Monat 3 wurden fehlende Werte durch ein multiples Imputationsmodell ersetzt, das folgende Variablen enthält: Baselinewert und nachfolgende Werte für Nüchtern-Triglyzeridwerte sowie die zwei Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Die multiple Imputation wurde nach der Behandlung stratifiziert, es wurden 100 Imputationsdatensätze erzeugt. Nähere Angaben zur Post-hoc-Analyse mittels Bootstrap-Imputation siehe Tabelle 6.

### Sekundäre Endpunkte

Für die Auswertung „Prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte vom Baselinewert zu Monat 6 und 12“ wurde die gleiche Methode verwendet, wie für den primären Wirksamkeitsendpunkt beschrieben.

Für die Analyse „Durchschnitt der maximalen Intensität patientenberichteter abdominaler Schmerzen“ wurden fehlende Werte durch die Imputationsmethode NOCB (Next Observation Carried Back) ersetzt, wenn ein nachfolgender Wert vorhanden war. Fehlende Daten nach dem letzten zur Verfügung stehenden Wert einer Patientin / eines Patienten wurden nicht ersetzt.

Für den Endpunkt „Häufigkeit der Kombination aus Episoden akuter Pankreatitiden und/oder patientenberichteten abdominalen Schmerzes“ wurden fehlende Werte durch die NOCB-Methode ersetzt, wenn ein nachfolgender Wert vorhanden war. Fehlende Daten nach dem letzten zur Verfügung stehenden Wert einer Patientin / eines Patienten wurden nicht ersetzt.

### Explorative Wirksamkeitsendpunkte

Für den SF-36 und die EQ-5D-VAS wurden fehlende Werte nicht imputiert.

## **Subgruppenanalysen**

Für den primären Wirksamkeitsendpunkt – prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte vom Baselinewert bis zu Monat 3 – sowie für die entsprechenden sekundären Wirksamkeitsendpunkte zu Monat 6 und 12 wurden Subgruppenanalysen für die folgenden Faktoren und Patienten-populationen durchgeführt:

- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Rasse (weiß / asiatisch / andere)
- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Ethnizität (hispanisch oder Latino / nicht hispanisch oder Latino)
- Region (Nordamerika / Europa / andere)
- Immunogenitätsstatus gegenüber Volanesorsen (Antikörper) (negativ / positiv)

Darüber hinaus wurden im Dossier (Modul 4) weitere Subgruppenanalysen post hoc benannt:

- Krankengeschichte von Pankreatitiden (ja / nein)
- Einnahme von Fibraten und/oder von ärztlich verschriebenen Omega-3-Fettsäuren (ja / nein)
- Reduktion der Dosierungsfrequenz oder Unterbrechung der Dosierung bei Personen, 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.  $\geq 2$ ) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung (ja / nein)

### **Analysepopulationen**

**Full-Analysis-Set (FAS):** Alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten und einen Baselinewert für Triglyzeride hatten, wurden als praktikable Intention-to-Treat (ITT)-Population definiert. Die Patientinnen und Patienten wurden in der Behandlungsgruppe ausgewertet, in die sie randomisiert waren.

**Sicherheitspopulation:** Alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten. Patientinnen und Patienten, für die die Verblindung während der Studie aufgehoben wurde, wurden nicht von der Analyse ausgeschlossen.

Alle primären, sekundären und explorativen Endpunkte werden im FAS bewertet, wobei das FAS die Grundlage für die primäre Wirksamkeitsanalyse bildet. Alle Sicherheitsbewertungen werden mittels Sicherheitspopulation durchgeführt.

## **2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene**

Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 zu Volanesorsen oder Placebo, wenn die Studienteilnehmenden die sechswöchige Diät-Stabilisierungsphase erfolgreich abgeschlossen hatten, stratifiziert nach:

- Krankengeschichte von Pankreatitiden (ja / nein) sowie
- Einnahme von Fibraten und/oder ärztlich verschriebenen Omega-3-Fettsäuren (ja / nein).

Die Zuteilung der Studienteilnehmenden erfolgte verdeckt. Das Studienpersonal und die Studienteilnehmenden waren gegenüber der Studienmedikation verblindet.

Tabelle 10: Verzerrungspotential der Studie APPROACH-Studie

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
APPROACH	Ja <sup>1)</sup>	Ja	Ja <sup>2)</sup>	Ja <sup>2)3)</sup>	Nein <sup>4)</sup>	Ja <sup>5)</sup>	Hoch

<sup>1)</sup> Die zufällige Zuteilung auf die zwei Behandlungsgruppen mithilfe eines IXRS wird als adäquat eingeschätzt. Jedoch wurde eine Person aufgrund von Fehlern in der Stratifizierung (falsche Eingabe der Stratifizierungsangaben in das IXRS) der Kontrollgruppe zugeordnet, erhielt jedoch keine Studienmedikation. Darüber hinaus wurde im Studienbericht Amendment 1 (14.08.2017) berichtet, dass bei insgesamt 6 Personen die Information zur Stratifizierung auf Basis der Krankengeschichte von Pankreatitiden sowie der Einnahme von Fibraten und/oder ärztlich verschriebenen Omega-3-Fettsäuren inkorrekt in das IXRS aufgenommen wurde.

<sup>2)</sup> Eine Vielzahl an AESI wurden präspezifiziert, darunter u. a. Hautreaktionen an der Injektionsstelle und Thrombozytopenien. Folglich bleibt fraglich, ob eine Verblindung bei Auftreten von den genannten Symptomen aufrechterhalten werden konnte. Die Entblindung von Patientinnen und Patienten sowie dem ärztlichen Prüfpersonal für die Behandlungszuweisung könnte zu einer Verzerrung bei der Analyse subjektiv berichteter Endpunkte, wie z.B. abdominellen Schmerzen und Lebensqualität, führen.

<sup>3)</sup> Aufgrund von Dosisunterbrechungen und -pausen bleibt fraglich, ob eine Verblindung bei Auftreten der genannten Symptome und einer daraus resultierenden Dosisunterbrechung und -pause aufrechterhalten werden konnte.

<sup>4)</sup> Änderungen der Hierarchisierung sekundärer Endpunkte und Hinzufügen von sekundären Endpunkten nach dem ersten Datenschnitt (siehe Tabelle 2).

<sup>5)</sup> Die Behandlungsdauer, definiert als letztes Dosisdatum minus erstes Dosisdatum plus 1, unterschied sich im Median (min; max) zwischen den beiden Behandlungsarmen (Placebo: 358 Tage (163; 379) vs. Volanesorsen: 346 Tage (57; 372)). Zudem brachen mehr Personen im Volanesorsenarm (n = 14 (42,4 %)) als im Placeboarm (n = 1 (3,0 %)) die 52-wöchige Behandlungsphase ab. Darüber hinaus fehlen Angaben über die tatsächliche Beobachtungszeit der Patientinnen und Patienten in der Studie. Somit bleibt vor dem Hintergrund der im Studienprotokoll beschriebenen Follow-up-Untersuchungen bei vorzeitiger Beendigung der Behandlungsphase von 52 Wochen, unklar, warum deutlich mehr Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen in die Nachbeobachtungsphase von 13 Wochen übergingen.

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse IXRS: Interactive Voice-/Web-Response System.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie APPROACH

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte	Ja	Ja <sup>2)</sup>	Nein	Nein	Niedrig
Häufigkeit und Intensität abdominaler Schmerzen	Unklar <sup>1)</sup>	Ja <sup>2)</sup>	Nein	Ja <sup>5)6)</sup>	Hoch
Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden	Ja	Ja <sup>2)</sup>	Ja <sup>3)</sup>	Ja <sup>4)</sup>	Hoch

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Häufigkeit der Kombination aus Episoden akuter Pankreatitiden und/oder patientenberichteten abdominalen Schmerzes	Unklar <sup>1)</sup>	Ja <sup>2)</sup>	Ja <sup>3)</sup>	Ja <sup>5)6)</sup>	Hoch
Veränderung des Gesundheitszustands anhand der EQ-5D-VAS	Unklar <sup>1)</sup>	Ja <sup>2)</sup>	Nein	Ja <sup>6)</sup>	Hoch
Veränderung der Lebensqualität anhand des SF-36	Unklar <sup>1)</sup>	Ja <sup>2)</sup>	Nein	Ja <sup>6)</sup>	Hoch
Unerwünschte Ereignisse	Unklar <sup>1)</sup>	Ja <sup>2)</sup>	Nein	Ja <sup>6)</sup>	Hoch

<sup>1)</sup> Es ist unklar, ob eine unbeabsichtigte Entblindung der Patientinnen und Patienten aufgrund von UE, z. B. Reaktionen an der Injektionsstelle oder schwere Thrombozytopenien, auftraten. Dies ist relevant für patientenberichtete Endpunkte.

<sup>2)</sup> Eine Person wurde zur Placebogruppe randomisiert, ist aber vor Erhalt der ersten Dosis ausgeschieden; dieses wird in der Analyse nicht berücksichtigt. Da dies nur eine Person betraf, wird dadurch keine große Verzerrung erwartet.

<sup>3)</sup> Pankreatitiden wurden von einem unabhängigen und verblindeten Expertenkomitee als dokumentierte, wahrscheinliche und mögliche Pankreatitis bestätigt. Es wurde nicht präspezifiziert und auch nicht berichtet, wie wahrscheinliche oder mögliche Pankreatitiden in der Analyse berücksichtigt werden. Dies eröffnet die Möglichkeit für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Eine zusätzlich durchgeführte Subgruppenanalyse bezüglich der Vorgeschichte von zwei oder mehr Pankreatitiden in den letzten 5 Jahren war nicht präspezifiziert und wird daher nicht berichtet.

<sup>4)</sup> Die Behandlungsdauer, definiert als letztes Dosisdatum minus erstes Dosisdatum plus 1, unterschied sich im Median (min; max) zwischen den beiden Behandlungsarmen (Placebo: 358 Tage (163; 379) vs. Volanesorsen: 346 Tage (57; 372)). Aufgrund der insgesamt kleinen Ereigniszahl sind keine präzisen und verlässlichen und damit aussagekräftigen Ergebnisse möglich. Zudem wurden keine Beobachtungszeit-adjustierten Effektschätzer geliefert.

<sup>5)</sup> Rücklaufquote im Volanesorsenarm ist über die gesamte Studie niedriger als im Placeboarm. Ab Woche 26 fällt die Rücklaufquote im Volanesorsenarm deutlich unter 70 %, im Placeboarm wird bis Studienende eine Quote von über 70 % erreicht. Aufgrund der niedrigen Rücklaufquote im Volanesorsenarm können die Ergebnisse nicht als valide für die Studienpopulation betrachtet werden und werden daher nicht dargestellt.

<sup>6)</sup> Die Behandlungsdauer, definiert als letztes Dosisdatum minus erstes Dosisdatum plus 1, unterschied sich im Median (min; max) zwischen den beiden Behandlungsarmen (Placebo: 358 Tage (163; 379) vs. Volanesorsen: 346 Tage (57; 372)). Zudem wurden keine Beobachtungszeit-adjustierten Effektschätzer geliefert.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens; ITT: Intention-to-Treat; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey (Fragebogen); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

### 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

#### 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Insgesamt wurden 130 Personen gescreent, von denen 67 im Verhältnis 1:1 randomisiert wurden: 33 Studienteilnehmende in die Interventionsgruppe und 34 in die Kontrollgruppe. Eine Person in der Kontrollgruppe hatte die Studie noch vor der ersten Studienmedikation, aufgrund von Fehlern in der Stratifizierung (falsche Eingabe der Stratifizierungsangaben in das IXRS), verlassen.

Ausgehend von 67 randomisierten Patientinnen und Patienten, beendeten die Behandlungsphase von 52 Wochen im Volanesorsenarm 19 von 33 Personen (57,6 %) und im Placeboarm 32 von 34 Personen (94,1 %). 13 von 19 Personen im Volanesorsenarm hatten während der Behandlungsphase von 52 Wochen eine Dosisanpassung/-pause, während 6 Personen die Studie ohne jegliche Dosisanpassung/-pause beendeten. Insgesamt hatten 14 Personen im Volanesorsenarm (42,4 %) und 2 Personen im Placeboarm (5,9 %) die Behandlungsphase von 52 Wochen vorzeitig abgebrochen. Gemäß den Angaben im Studienprotokoll konnten jedoch nur Personen in die Nachbeobachtungsphase übergehen, wenn diese die Studiervisite zu Woche 52 beendet hatten. Somit bleibt unklar, warum deutlich mehr Personen in die Nachbeobachtungsphase eingingen, als laut Studienplanung festgelegt wurde.

Die Behandlungsdauer, definiert als letztes Dosisdatum minus erstes Dosisdatum plus 1, unterschied sich im Median (min; max) zwischen den beiden Behandlungsarmen (Placebo: 358 Tage (163; 379) vs. Volanesorsen: 346 Tage (57; 372)). Die Anzahl an Personen mit Dosisunterbrechungen und -pausen während der Behandlungsphase war im Volanesorsenarm fast doppelt so groß wie im Placeboarm (11 vs. 6 Personen). Dosisanpassungen fanden dabei ausschließlich im Volanesorsenarm statt.

*Tabelle 12: Allgemeine Angaben APPROACH-Studie*

<b>APPROACH</b>	<b>Volanesorsen</b>	<b>Placebo</b>
Randomisierte Personen, n (%)	33	34
Randomisierte Personen, die keine Behandlung erhielten, n (%)	0	1 (2,9)
Personen mit mindestens einer Dosis (Sicherheitspopulation), n (%)	33 (100)	33 (97,1)
FAS-Population <sup>1)</sup> , n (%)	33 (100)	33 (97,1)
PPS-Population <sup>2)</sup> , n (%)	31 (93,9)	31 (91,2)
Personen, die die Behandlungsphase von 52 Wochen abgebrochen haben <sup>3)</sup> , n (%)	14 (42,4)	2 (5,9)
Entscheidung durch das ärztliche Prüfpersonal	1 (3,0)	0
Einverständniserklärung zurückgezogen	4 (2,9)	1 (2,9)
Aufgrund von UE/SUE	9 (27,3)	0
Andere Gründe	0	1 (2,9)
Personen, die die Behandlungsphase von 52 Wochen beendet haben, n (%)	19 (57,6) <sup>4)</sup>	32 (94,1)
Personen, die in die Nachbeobachtungsphase von 13 Wochen eingingen <sup>5)</sup> , n (%)	29 (87,9)	29 (85,3)
Personen, die die Nachbeobachtungsphase beendeten	13 (39,4)	12 (35,3)
Personen, die die Nachbeobachtungsphase abbrachen	16 (48,5)	17 (50,0)
Einverständniserklärung zurückgezogen	7 (21,2)	1 (2,9)
Andere Gründe	2 (6,1)	1 (2,9)
Open-Label-Extension-Studie (APPROACH OLE)	7 (21,2)	15 (44,1)

<b>APPROACH</b>	<b>Volanesorsen</b>	<b>Placebo</b>
Personen, die die Behandlungsphase von 52 Wochen beendet haben und in die in die Open-Label-Extension-Studie (APPROACH OLE) übergangen <sup>6)</sup> , n (%)	14 (42,4)	30 (88,2)
<i>Behandlungsdauer<sup>7)</sup> (in Tagen)</i>		
n	33	33
MW (SD)	267 (113)	352 (35)
Median (min; max)	346 (57; 372)	358 (163; 379)
<i>Behandlungsdauer (in Monaten), n (%)</i>		
≥ 3 Monate	31 (93,9)	33 (100)
≥ 6 Monate	24 (72,7)	32 (97,0)
≥ 9 Monate	21 (63,6)	32 (97,0)
≥ 12 Monate	8 (24,2)	21 (63,6)
<i>Anzahl an Injektionen (Volanesorsen oder Placebo)</i>		
n	33	33
MW (SD)	35 (15)	49 (6)
Median (min; max)	41 (5; 53)	51 (24; 53)
<i>Anzahl an Injektionen (Dosen), n (%)</i>		
1–8 Dosen	1 (3,0)	0
9–12 Dosen	1 (3,0)	0
13–25 Dosen	9 (27,3)	1 (3,0)
26–51 Dosen	20 (60,6)	19 (57,6)
> 51 Dosen	2 (6,1)	13 (39,4)
Personen mit Dosisanpassungen auf Injektion alle 2 Wochen, n (%)	10 (30,3)	0
Aufgrund eines UE	2 (6,1)	0
Aufgrund von Laborwerten	8 (24,2)	0
<i>Zeit von der ersten Dosierung bis zur ersten Dosisanpassung (in Tagen)<sup>8)</sup></i>		
n	10	0
MW (SD)	263,0 (50,4)	n.a.
Median (min; max)	257,0 (227; 299)	n.a.
Personen mit Dosisunterbrechungen und -pausen, n (%)	11 (33,3)	6 (18,2)
Aufgrund eines UE	8 (24,2)	4 (12,1)
Aufgrund von Laborwerten	5 (15,2)	1 (3,0)
Andere Gründe	1 (3,0)	1 (3,0)
MW (SD)	7 (7)	2 (2)
Median (min; max)	5 (1; 21)	2 (1; 5)
Anzahl an Dosispausen, n (%)	12	6
MW (SD)	1,5 (0,7)	1,0 (0)
Median (min; max)	1 (1; 3)	1,0 (1; 1)
<i>Zeit von der ersten Dosierung bis zur ersten Dosispause (in Tagen)<sup>8)</sup></i>		
n	12 (36,4)	6 (18,2)
MW (SD)	154,8 (77,7)	162,0 (110,1)
Median (min; max)	166,5 (15; 281)	207,0 (23; 260)

<sup>1)</sup> Alle Personen, die auf einen der Studienarme randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die eine Erfassung des Triglyzerid-Baselinewertes vorliegt. Entsprechend dieser Definition ist eine Person von insgesamt 67 randomisierten Personen nicht umfasst, da diese noch vor Verabreichung der ersten Studienmedikation die Studie abbrach.

<sup>2)</sup> Teilmenge der FAS-Population, die mindestens neun der nach Studienprotokoll definierten ersten 13 Dosierungen (entspricht Monat 3) erhielten und die keine wesentlichen Abweichungen vom Studienprotokoll aufwiesen, die eine Auswirkung auf die Bewertung von Wirksamkeit und Pharmakodynamik hätten. Gründe für den Ausschluss von 4 Personen waren niedrige LPL-Aktivitäten, die im Referenzlabor nicht bestätigt wurde, oder Verwendung von Prä-Heparin-Proben für den LPL-Test.



- <sup>3)</sup> Im Volanesorsenarm beendeten 2 Personen die Studie vor Woche 13, 7 Personen zu oder nach Woche 13 bis Woche 26 und 5 Personen nach Woche 26. Im Placeboarm beendete eine Person die Studie vor Woche 13 (vor der ersten Dosierung) und eine Person zu oder nach Woche 13 bis Woche 26.
- <sup>4)</sup> 13 von 19 Personen hatten eine Dosisanpassung oder eine Dosispause während der Behandlungsphase von 52 Wochen. Nur 6 Personen beendeten die Behandlungsphase von 52 Wochen ohne eine Dosisanpassung oder -pause.
- <sup>5)</sup> Laut Studienprotokoll konnten Personen, die die Studiervisite zu Woche 52 beendet hatten, in die Nachbeobachtungsphase von 13 Wochen oder in die Extensionsstudie APPROACH OLE übergehen.
- <sup>6)</sup> Datenschnitt der Studie APPROACH OLE vom 20.06.2018: Zu diesem Zeitpunkt hatten alle Personen die APPROACH-Studie beendet.
- <sup>7)</sup> Behandlungsdauer = Letztes Dosisdatum minus erstes Dosisdatum +1.
- <sup>8)</sup> Zeit von der ersten Dosierung bis zur ersten Dosispause bzw. -reduzierung in Tagen = erste Dosispause bzw. -reduzierung minus erstes Dosisdatum +1.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; LPL: Lipoproteinlipase; MW: Mittelwert; n.a.: nicht anwendbar; PPS: Per-Protocol Set; SD: Standardabweichung; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

## Protokollverletzungen

Laut Studienbericht traten bei 39 Studienteilnehmenden (58 %) relevante Protokollverletzungen auf (Interventionsgruppe: 17 (52 %); Placebogruppe: 22 (65 %)). Die häufigsten relevanten Protokollabweichungen bezogen sich auf die Dosierung von Patienten, obwohl innerhalb von 14 Tagen keine gültige Messung der Thrombozyten vorlag. Weitere relevante Protokollabweichungen umfassten u. a. Fehler in der Stratifizierung und falsche Zuordnung gemäß Lipoproteinlipase (LPL)-Aktivität im Post-Heparinplasma.

## Soziodemographische und krankheitsbezogene Charakteristika

Die soziodemographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika der an der APPROACH-Studie Teilnehmenden zu Baseline sind in Tabelle 13 dargestellt und beziehen sich auf die FAS-Population (n = 66). Die soziodemographischen Charakteristika zu Baseline scheinen über beide Studienarme gleich verteilt zu sein. Der Anteil der Studienteilnehmenden mit einem Alter von 18–65 Jahren lag in beiden Studienarmen bei über 90 %. Zentrales Einschlusskriterium in die Studie war die Diagnose einer FCS durch Dokumentation von mindestens einem der folgenden Merkmale:

- Bestätigung LPL-Aktivität im Post-Heparinplasma, die  $\leq 20$  % des normalen Wertes ist und/oder
- Bekannte Loss-of-function-Mutation (homozygot, compound heterozygot oder doppelt heterozygot) von Typ-1-auslösenden Genen (wie LPL, APOC2, GHIHBP1 oder LMF1).

Eine bestätigte Typ-1-Hyperlipoproteinämie-auslösende Genmutation wurde bei 25 Personen im Volanesorsenarm und bei 26 Personen im Placeboarm zu Baseline mittels Gensequenzierung bestätigt. Die Mehrheit der Teilnehmenden in beiden Studienarmen wiesen eine LPL-Mutation auf. Die Untersuchung mittels Next-Generation-Sequenzierung wurde jeder Person in der Studie angeboten; eine Zustimmung für die Untersuchung war erforderlich. Im Studienbericht ist angegeben, dass es nicht zwingend erforderlich war die Tests zur Gensequenzierung in einem Referenzlabor durchzuführen, wenn bereits eine Gentypisierung verfügbar war. Gemäß Angaben im Studienbericht wurden Daten zu früheren Gentests und deren Ergebnisse (vor dem Screening) in den entsprechenden Feldern des CRF (Case Report Form) erfasst. Dies betraf 16 Personen im Volanesorsenarm und 22 im Placeboarm. Eine FCS-Diagnose lag vor dem Screening bei 20 Personen im Volanesorsenarm und 29 im Placeboarm vor. Anhand welcher Kriterien die Diagnose gestellt wurde und wie valide bzw. reliabel die Ergebnisse im Vergleich zur Gensequenzierung in der Studie sind, ist nicht berichtet bzw. kann nicht beurteilt werden (siehe Tabelle 123).

Ein Ausschlusskriterium in der Studie war die Einnahme einer Gentherapie mit Glybera® innerhalb von zwei Jahren vor dem Screening. Gemäß den krankheitsbezogenen Charakteristika der Studienteilnehmenden, gab es bei 2 Personen (6,1 %) im Volanesorsenarm und bei 5 (15,2 %) im Placeboarm eine vorhergehende Behandlung mit Glybera® (siehe Tabelle 123).

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulation in der APPROACH-Studie

<b>APPROACH</b>	<b>Volanesorsen (N = 33)</b>	<b>Placebo (N = 33)</b>
<b>Soziodemographische Angaben der Studienpopulationen zu Baseline</b>		
<i>Alter bei der informierten Einwilligung (Jahre)</i>		
MW (SD)	47 (13)	46 (14)
Median (min; max)	48 (22; 75)	48 (20; 68)
<i>Altersgruppen, n (%)</i>		
< 65 Jahre	30 (90,9)	31 (93,9)
≥ 65 Jahre	3 (9,1)	2 (6,1)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
männlich	16 (48,5)	14 (42,4)
weiblich	17 (51,5)	19 (57,6)
<i>Ethnie (genetisch), n (%)</i>		
kaukasisch/weiß	24 (72,7)	29 (87,9)
schwarz oder afroamerikanisch	0	0
asiatisch	7 (21,2)	4 (12,1)
Ureinwohner Nordamerikas oder Indigene aus Alaska	0	0
Indigene aus Hawaii oder Einwohner anderer pazifischer Inseln	0	0
Andere	2 (6,1)	0
<i>Region, n (%)</i>		
Europa	18 (54,5)	18 (54,5)
Nordamerika	11 (33,3)	14 (42,4)
Andere	4 (12,1)	1 (3,0)
<i>BMI<sup>1)</sup> (kg/m<sup>2</sup>)</i>		
MW (SD)	25,9 (6,5)	24,1 (4,7)
Median (min; max)	25,0 (14,9; 46,6)	23,3 (16,5; 38,6)
<i>Nüchtern-Triglyzeride (mg/dl)</i>		
MW (SD)	2267 (1259)	2152 (1153)
Median (min; max)	1891 (347; 5660)	2012 (631; 5475)
<i>Durch Gensequenzierung bestätigte Typ-1-Hyperlipoproteinämie-auslösende Genmutationen, n (%)</i>		
ja <sup>2)</sup>	25 (75,8)	26 (78,8)
LPL	16 (64,0)	24 (92,3)
APOA5	1 (4,0)	1 (3,8)
GPIHBP1	5 (20,0)	0
LMF1	1 (4,0)	0
APOC2	1 (4,0)	0
LPL/LMF1	1 (4,0)	0
LPL/APOA5	0	1 (3,8)
<i>LPL-Aktivität im Post-Heparinplasma ≤ 20 % der normalen Laborwerte, n (%)</i>		
ja	18 (54,5)	18 (54,5)
nein	10 (30,3)	11 (33,3)
fehlender Wert	5 (15,2)	4 (12,1)

<b>APPROACH</b>	<b>Volanesorsen (N = 33)</b>	<b>Placebo (N = 33)</b>
Personen ohne abdominale Schmerzen während Screening und Woche 1 der Studie, n (%)	24 (72,7)	22 (66,7)
<i>Personen mit abdominalen Schmerzen während Screening und Woche 1 der Studie, n (%)</i>		
1–10 (Schmerzen)	7 (21,2)	10 (30,3)
1–3 (leicht)	2 (6,1)	2 (6,1)
4–6 (moderat)	3 (9,1)	4 (12,1)
7–10 (schwerwiegend)	2 (6,1)	4 (12,1)
Fehlende Werte	2 (6,1)	1 (3,0)
<b>Krankheitsbezogene Angaben der Studienpopulationen vor dem Screening</b>		
FCS-Diagnose vor dem Screening, n (%)	20 (60,6)	29 (87,9)
Bestätigte Typ-1-Hyperlipoproteinämie-auslösende Funktionsverlust-Genmutationen <sup>3)</sup> , n (%)	16 (48,5)	22 (66,7)
Retinale Lipämie, n (%)	5 (15,2)	9 (27,3)
Eruptive Xanthome vor dem Screening, n (%)	6 (18)	9 (27,3)
Dokumentierte Diagnose einer akuten Pankreatitis, n (%)	24 (72,7)	26 (78,8)
Wenn nein, schwere abdominale Schmerzen	2 (22,2)	0
Diabetes mellitus vom Typ 2, n (%)	6 (18,2)	4 (12,1)
Vorhergehende Behandlung mit Glybera®, n (%)	2 (6,1)	5 (15,2)

<sup>1)</sup> Die Baselinewerte für Körpergewicht und BMI sind definiert als Assessment-Tag 1. Bei fehlenden Werten wird die letzte Messung vor der Dosierung am ersten Tag verwendet.

<sup>2)</sup> Bezogen auf Anzahl an Personen mit bestätigter Mutation in der FAS-Population.

<sup>3)</sup> Anhand welcher Kriterien die Diagnose gestellt wurde und wie valide bzw. reliabel die Ergebnisse im Vergleich zur Gensequenzierung in der Studie sind, ist nicht berichtet bzw. kann nicht beurteilt werden.

Abkürzungen: APOA5: Apolipoprotein A5; APOC2: Apolipoprotein C2; FAS: Full Analysis Set; FCS: Familiäres Chylomikronämie-Syndrom; GPIHBP1: Glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein; LMF1: Lipase maturation factor 1; LPL: Lipoproteinlipase; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

### Begleitmedikationen in der APPROACH-Studie

Tabelle 14 gibt einen Überblick über jene Begleitmedikationen in der Sicherheitspopulation (N = 66) der APPROACH-Studie während der Behandlungsphase von 52 Wochen.

Tabelle 14: Begleitmedikationen ( $\geq 10\%$ ) in der APPROACH-Studie – Sicherheitspopulation

<b>ATC-Klasse<sup>1)</sup></b> Preferred Term <sup>1)</sup>	<b>Volanesorsen (N = 33)</b> n (%)	<b>Placebo (N = 33)</b> n (%)
<b>Personen mit mindestens einer Begleitmedikation<sup>2)</sup>...</b>	<b>32 (97,0)</b>	<b>33 (100)</b>
<b>Fibrate</b>	17 (51,5)	15 (45,5)
Fenofibrat	9 (27,3)	11 (33,3)
Ciprofibrat	4 (12,1)	0
<b>Anilide</b>	14 (42,4)	16 (48,5)
Paracetamol	13 (39,4)	14 (42,4)
<b>Propionsäurederivate</b>	10 (30,3)	10 (30,3)
Ibuprofen	9 (27,3)	6 (18,2)
<b>Andere Lipidmodifizierende Mittel</b>	10 (30,3)	9 (27,3)
OMEGA-3-Säurenethylester	5 (15,2)	5 (15,2)

ATC-Klasse <sup>1)</sup> Preferred Term <sup>1)</sup>	Volanesorsen (N = 33) n (%)	Placebo (N = 33) n (%)
<b>Personen mit mindestens einer Begleitmedikation<sup>2)</sup>...</b>	<b>32 (97,0)</b>	<b>33 (100)</b>
<b>Protonenpumpenhemmer</b> Pantoprazol Natrium Sesquihydrat	12 (36,4) 7 (21,2)	4 (12,1) 1 (3,0)
<b>HMG-CoA-Reduktasehemmer</b> Atorvastatin	9 (27,3) 5 (15,2)	5 (15,2) 1 (3,0)
<b>Thrombozytenaggregationsinhibitoren (exkl. Heparin)</b> Acetylsalicylsäure	8 (24,2) 6 (18,2)	5 (15,2) 5 (15,2)
<b>Vitamin D und Analoga</b> Cholecalciferol Ergocalciferol	7 (21,2) 5 (15,2) 3 (9,1)	6 (18,2) 2 (6,1) 4 (12,1)
<b>Natürliche Opium-Alkaloide</b>	5 (15,2)	6 (18,2)
<b>Benzodiazepine Derivate</b>	5 (15,2)	5 (15,2)
<b>Fett / Kohlenhydrate / Proteine / Mineralien / Vitamine, Kombinationen</b> Mittelkettige Triglyceride	4 (12,1) 4 (12,1)	5 (15,2) 5 (15,2)
<b>ACE Inhibitoren, plain</b> Ramipril	5 (15,2) 4 (12,1)	3 (9,1) 1 (3,0)
<b>Angiotensin II Antagonisten, plain</b>	4 (12,1)	4 (12,1)
<b>Penicillin mit erweitertem Spektrum</b>	4 (12,1)	4 (12,1)
<b>Beta-Blocker</b>	4 (12,1)	3 (9,1)
<b>Kombination aus Penicillin, inkl. Beta-Lactamase Inhibitoren</b>	2 (6,1)	5 (15,2)
<b>Dihydropyridin-Derivate</b>	4 (12,1)	3 (9,1)
<b>Glukokortikoide</b>	4 (12,1)	3 (9,1)
<b>Essigsäure-Derivate und verwandte Substanzen</b>	4 (12,1)	2 (6,1)
<b>Aminoalkylester</b>	4 (12,1)	2 (6,1)
<b>Biguanide</b>	5 (15,2)	1 (3,0)
<b>Insuline und Analoga zur Injektion, langwirkend</b> Insulin glargin	5 (15,2) 4 (12,1)	1 (3,0) 1 (3,0)
<b>Eisen (bivalent), orale Anwendung</b>	2 (6,1)	4 (12,1)
<b>Serotonin (5HT3) Antagonisten</b> Ondansetron	4 (12,1) 4 (12,1)	2 (6,1) 2 (6,1)
<b>Cephalosporine der 3. Generation</b>	2 (6,1)	4 (12,1)
<b>Insuline und Analoga zur Injektion, schnellwirkend</b>	5 (15,2)	0
<b>Andere Antihistaminika zur systemischen Anwendung</b>	5 (15,2)	0
<b>Piperazinderivate</b>	4 (12,1)	1 (3,0)
<b>Beta-2-Adrenozeptor-Agonisten</b>	1 (3,0)	4 (12,1)
<b>Thiazide, plain</b> Hydrochlorothiazid	4 (12,1) 4 (12,1)	1 (3,0) 1 (3,0)
<b>Schilddrüsenhormone</b>	5 (15,2)	0

ATC-Klasse <sup>1)</sup> Preferred Term <sup>1)</sup>	Volanesorsen (N = 33) n (%)	Placebo (N = 33) n (%)
<b>Personen mit mindestens einer Begleitmedikation<sup>2)</sup>...</b>	<b>32 (97,0)</b>	<b>33 (100)</b>
<b>Lokal wirkende Kortikosteroide</b> Prednisone	4 (12,1) 4 (12,1)	0 0
<b>Andere Medikamente gegen funktionelle Magen-Darm-Erkrankungen</b>	0	4 (12,1)

<sup>1)</sup> Begleitmedikamente umfassen Medikamente, denen Studienteilnehmende mit oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation ausgesetzt sind.

<sup>2)</sup> Studienteilnehmende wurden nur einmal pro ATC-Klasse und Preferred Term gezählt.

Abkürzungen: ATC: anatomisch-therapeutisch-chemisch.

## 3.2 Mortalität

In der APPROACH-Studie wurden Todesfälle als Sicherheitsereignisse erfasst. Während der Studie traten keine Todesfälle auf.

## 3.3 Morbidität

### Veränderung der prozentualen Nüchtern-Triglyzeridwerte

Für die Auswertung der prozentualen Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte wurde a priori ein ANCOVA-Modell verwendet, in welchem die prozentuale Veränderung vom Baselinewert als abhängige Variable, die Stratifizierungsfaktoren (Krankengeschichte von Pankreatitiden sowie Einnahme von Fibraten und/oder ärztlich verschriebenen Omega-3-Fettsäuren) und die Behandlungsgruppen als Faktoren und der log-transformierte Baselinewert als Kovariate berücksichtigt wurden. Fehlende Werte sollten durch eine multiple Imputationsmethode ersetzt werden. Diese initial geplante Auswertung konnte für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden, da die Modellannahme auf Normalverteilung für alle 3 Erhebungszeitpunkte verletzt ist (Signifikanztest mittels Shapiro-Wilk-Test,  $p < 0,05$ ), weshalb auf eine Darstellung dieser Ergebnisse verzichtet wird. Für die Ergebnisdarstellung wurde die Analyse mittels Bootstrap-Imputation herangezogen (siehe Tabelle 15), welche von der FDA vorgeschlagen wurde.

Darüber hinaus wurden für den Endpunkt a priori Sensitivitätsanalysen mittels nicht-parametrischer Teststatistik geplant (Kapitel 2.4). Die Sensitivitätsanalysen ergaben keine von der Hauptanalyse mittels Bootstrap-Imputation abweichenden Ergebnisse.

Tabelle 15: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte im Vergleich zu Baseline während der Behandlungsphase in der APPROACH-Studie – FAS-Population

APPROACH	Volanesorsen			Placebo			Volanesorsen vs. Placebo
Endpunkt	N <sup>1)</sup>	n <sup>2)</sup>	Median (P25, P75)	N <sup>1)</sup>	n <sup>2)</sup>	Median (P25, P75)	Mediane Differenz <sup>3)</sup> [95%-KI] <sup>3)</sup> p-Wert <sup>3)</sup>
<b>Zeitpunkt</b>							
Baseline <sup>4)</sup> (Einheit: mg/dl)	33	33	1891 (1328, 3098)	33	33	2012 (1130, 3026)	-
Prozentuale Veränderung der Nüchtern-TG von Monat 3 <sup>5)</sup> zu Baseline	33	33	-77,8 (-87,6, -68,4)	33	33	11,2 (-14,6, 23,4)	-80,9 [-98,2; -65,8] < 0,0001
Prozentuale Veränderung der Nüchtern-TG von Monat 6 <sup>6)</sup> zu Baseline	33	33	-68,4 (-84,8, -42,3)	33	33	17,1 (-10,8, 35,2)	-76,6 [-95,4, -57,7] < 0,0001
Prozentuale Veränderung der Nüchtern-TG von Monat 12 <sup>7)</sup> zu Baseline	33	33	-59,6 (-72,4, -30,8)	33	33	-2,7 (-28,3, 36,1)	-47,8 [-69,2; -26,4] < 0,0001

<sup>1)</sup> Anzahl Personen gemäß FAS.

<sup>2)</sup> Post-hoc-Analyse. Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Personen; fehlende Werte wurden mittels Bootstrap-Imputation ersetzt.

<sup>3)</sup> Mediane Differenz und p-Wert basieren auf 5.000 Testergebnissen des Wilcoxon-Rangsummentests mit Hodges-Lehman-Prozedur (von 5.000 mittels Bootstrap-imputierten Datensätzen). Jeder Wilcoxon-Rangsummentest wird für die prozentuale Veränderung ab Baseline für den Studienarm, der Volanesorsen erhielt, oder für den Studienarm, der Placebo erhielt, durchgeführt. Die 95%-KI werden unter Anwendung der Hodges-Lehman-Prozedur modifiziert.

<sup>4)</sup> Durchschnitt der Werte für Tag 1 vor Dosierung und dem vorausgegangenen Wert; falls einer dieser Werte fehlt, wird der andere Wert als Baselinewert definiert.

<sup>5)</sup> Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 12 (Tag 78) und 13 (Tag 85). Zu Monat 3 lagen keine fehlenden Werte vor.

<sup>6)</sup> Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 25 (Tag 169) und 26 (Tag 176) [Volanesorsen: n = 29; Placebo = 31]. Fehlende Daten werden mit der Bootstrap-Methode berechnet, um 5.000 Datensätze zu erstellen. Wenn der Endpunkt fehlt, wird der Median über die imputierten Datensätze für jede Person in der Zusammenfassung verwendet.

<sup>7)</sup> Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 50 (Tag 344) / 51 (Tag 351) und Woche 52 (Tag 358) [Volanesorsen: n = 27; Placebo = 32]. Fehlende Daten werden mit der Bootstrap-Methode berechnet, um 5.000 Datensätze zu erstellen. Wenn der Endpunkt fehlt, wird der Median über die imputierten Datensätze für jede Person in der Zusammenfassung verwendet.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; TG: Triglyzeridwerte.

Die Subgruppenanalysen werden ebenfalls aufgrund der geplanten Auswertungsstrategie nicht dargestellt, da die Modellannahme auf Normalverteilung verletzt ist und somit keine geeigneten Analysen vorliegen.

### Häufigkeit und Schweregrad abdominaler Schmerzen

Die Rücklaufquote für das Patiententagebuch zu abdominalen Schmerzen ist in Abbildung 3 dargestellt. Die Rücklaufquote im Volanesorsenarm ist über die gesamte Studie niedriger als im Placeboarm. Ab Woche 26 fällt die Rücklaufquote im Volanesorsenarm deutlich unter 70 %, im Placeboarm wird bis Studienende eine Quote von über 70 % erreicht. Aufgrund der niedrigen Rücklaufquote im Volanesorsenarm sowie der Unterschiede hinsichtlich der Anzahl an Personen, die die Behandlungsphase von 52 Wochen abgebrochen haben (Volanesorsen: 42,4 %, Placebo: 2 %), der unterschiedlichen Behandlungsdauer in den beiden Studienarmen (Median (min; max):

Placebo: 358 Tage (163; 379) vs. Volanesorsen: 346 Tage (57; 372)) und der fehlenden Angabe über die Beobachtungszeiten in beiden Studienarmen, werden die Ergebnisse nicht berichtet.

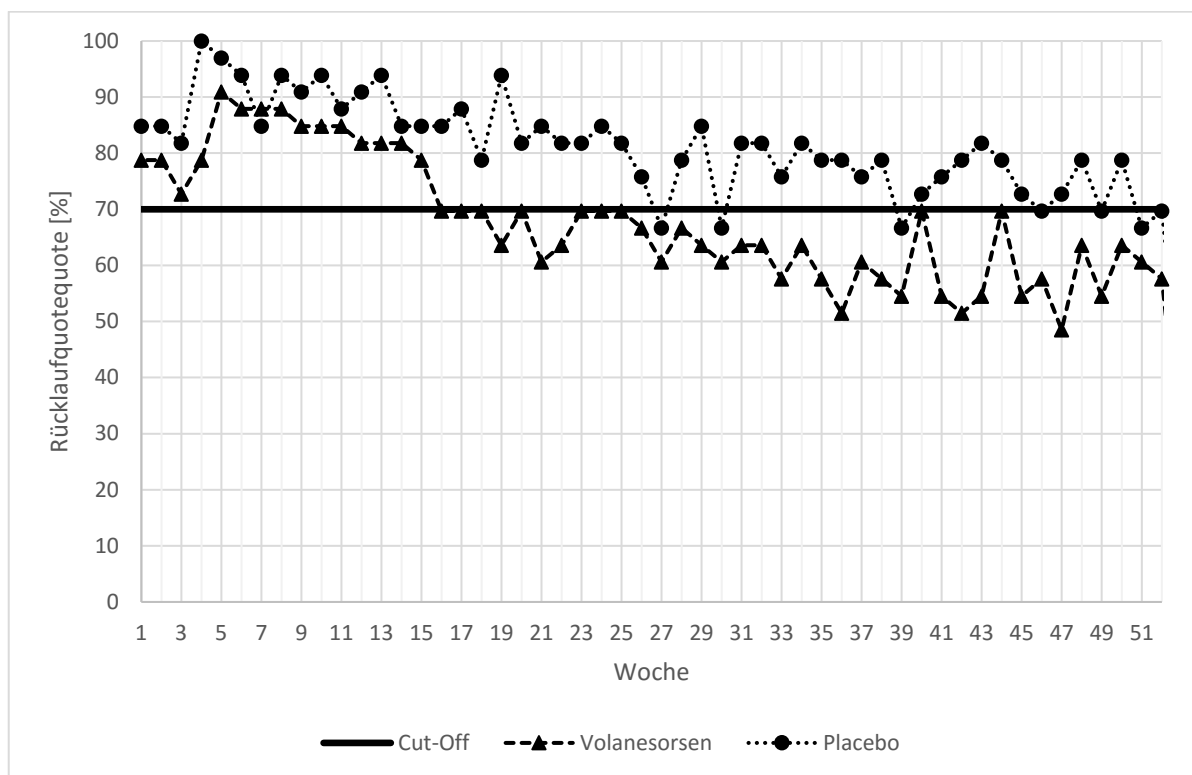


Abbildung 3: Rücklaufquote des elektronischen Schmerztagebuches innerhalb der 52-wöchigen Behandlungsphase [Eigene Berechnung]

### Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden

Die Häufigkeit unabhängiger Pankreatitiden ist in Tabelle 16 dargestellt. Vom pU wurden keine validen Effektschätzer und p-Werte für den Vergleich zwischen Volanesorsen und Placebo hinsichtlich der Häufigkeit unabhängig bestätigter Pankreatitiden vorgelegt. Aufgrund der geringen Fallzahl sind allerdings ohnehin keine aussagekräftigen Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen möglich. Generell wurden in der Analyse nur Pankreatitiden berücksichtigt, welche während der Behandlungsphase (definiert als Zeit von der ersten bis zur letzten Dosierung + 28 Tage) auftraten. Studienteilnehmende, welche vorzeitig die Behandlung abbrachen, gehen dadurch mit einer kürzeren Beobachtungsdauer in die Analyse der Ereignisraten ein. Der pU beschreibt im Studienbericht ohne Angabe der Anzahl der beobachteten Personen und der Beobachtungszeiten, dass in der Post-treatment-Periode (Tag 29 bis 90 nach Beendigung der Studienmedikation) und der Nachbeobachtungsphase keine unabhängig bestätigten Pankreatitiden aufgetreten sind.

Tabelle 16: Häufigkeit unabhängig bestätigter Pankreatitiden während der Behandlungsphase in der APPROACH-Studie – FAS-Population

APPROACH	N <sup>1)</sup>	Volanesorsen	N <sup>1)</sup>	Placebo	Effektschätzer p-Wert
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden, n (%)	33	1 (3,0)	33	3 (9,1)	– <sup>2)</sup>
Rate unabhängig bestätigter Pankreatitiden pro Jahr <sup>3)</sup>	33		33		– <sup>4)</sup>
MW (SD)		0,09 (0,53)		0,11 (0,39)	
Median (min; max)		0,00 (0,00, 3,02)		0,00 (0,00, 1,86)	

<sup>1)</sup> Anzahl Personen gemäß FAS.

<sup>2)</sup> Aufgrund von Unterschiede in der Behandlungsdauer, definiert als letztes Dosisdatum minus erstes Dosisdatum plus 1, im Median (min; max) zwischen den Behandlungsgruppen (Placebo: 358 Tage (163; 379) vs. Volanesorsen: 346 Tage (57; 372)) ist die Berechnung eines nicht für die Behandlungszeit adjustierten Effektschätzers stark verzerrt und wird daher nicht berichtet.

<sup>3)</sup> Berechnet als: (Anzahl Episoden während der Behandlungsphase) / (Datum letzte Dosis - Datum erste Dosis + 28) x 365,25.

<sup>4)</sup> Der vom pU vorgelegte Vergleich auf Basis eines Zwei-Stichproben-T-Test wird als nicht adäquat angesehen und daher nicht berichtet, da bei den vorliegenden Daten nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; MW: Mittelwert; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung.

### Kombinierter Endpunkt Akute Pankreatitis und Moderate/Schwere abdominale Schmerzen

Der kombinierte Endpunkt setzt sich aus den Einzelkomponenten akute Pankreatitis und abdominale Schmerzen zusammen. Die Einschränkungen bezüglich der Rücklaufquote des Patiententagebuchs für abdominale Schmerzen von weniger als 70 % im Volanesorsenarm in der 2.Hälfte der Behandlungsphase (siehe Abbildung 3) schränken die Validität des kombinierten Endpunktes ein, sodass die Ergebnisse nicht als valide für die Studienpopulation betrachtet werden können und ebenfalls nicht dargestellt werden.

### Veränderung des Gesundheitszustands anhand der EQ-5D-VAS

In Tabelle 17 sind die Veränderungen der EQ-5D-VAS von Baseline zu Woche 13 dargestellt. Auffällig ist, dass bereits zu Baseline nicht von allen Personen Daten vorlagen (Volanesorsenarm: 72,7 %; Placeboarm: 78,8 %). Die Rücklaufquote zu Woche 26 und 52 lag in beiden Studienarmen bei unter 70 % (Volanesorsenarm: Woche 26: 57,6 %, Woche 52: 42,4 % / Placeboarm: Woche 26: 60,1 %, Woche 52: 54,5 %). Auf eine Darstellung der Ergebnisse zu Woche 26 und 52 wird aufgrund der geringen Rücklaufquoten verzichtet.

Tabelle 17: Ergebnisse für die EQ-5D-VAS im Vergleich zu Baseline in der APPROACH-Studie – FAS-Population

APPROACH	Volanesorsen			Placebo			Volanesorsen vs. Placebo
	N <sup>1)</sup>	n <sup>2)</sup>	LS-Mean [95%-KI]	N <sup>1)</sup>	n <sup>2)</sup>	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI] <sup>3)</sup> p-Wert <sup>3)</sup>
Baseline, MW (SD)	33	24	87,75 (10,45)	33	26	88,12 (8,40)	-
Veränderung zu Woche 13	33	24	-5,77 [-11,20; -0,34]	33	25	-1,74 [-7,06; 3,58]	-4,03 [-11,65; 3,59] 0,2920

<sup>1)</sup> Anzahl Personen gemäß FAS.

<sup>2)</sup> Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Personen.

<sup>3)</sup> LS-Mean, Konfidenzintervalle und p-Wert wurden mittels ANCOVA-Modell berechnet. In dem Modell wurde der Baselinewert als abhängige Variable, die Behandlung, das Alter sowie Baselineergebnisse als Kovariate berücksichtigt.

Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Kleinste-Quadrate-Methode; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.



### 3.4 Lebensqualität

In Tabelle 18 sind die Veränderungen zu Baseline für die einzelnen Domänen und die Summenskalen PCS und MCS des SF-36 zu Woche 13 dargestellt. Analog zur EQ-5D-VAS zeigt sich auch hier, dass bereits zu Baseline nicht von allen Personen Daten vorlagen (Volanesorsenarm: 72,7 %; Placeboarm: 78,8 %). Die Rücklaufquote zu Woche 26 und 52 lag in beiden Studienarmen bei unter 70 % (Woche 26: Volanesorsenarm 57,6 % und Placeboarm 63,6 %; Woche 52: Volanesorsenarm 45,5 % und Placeboarm 54,5 %). Auf eine Darstellung der Ergebnisse zu Woche 26 und 52 wird aufgrund der geringen Rücklaufquoten verzichtet.

Tabelle 18: Ergebnisse zum gewichteten Summenscore für den SF-36 im Vergleich zu Baseline in der APPROACH-Studie – FAS-Population

APPROACH	Volanesorsen			Placebo			Volanesorsen vs. Placebo
Endpunkt Zeitpunkt	N <sup>1)</sup>	n <sup>2)</sup>	LS-Mean [95%-KI]	N <sup>1)</sup>	n <sup>2)</sup>	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI] <sup>3)</sup> p-Wert <sup>3)</sup>
<b>Körperliche Summenskala (PCS)<sup>4)</sup></b>							
Baseline, MW (SD)	33	24	54,20 (7,25)	33	26	54,12 (4,89)	-
Veränderung zu Woche 13	33	24	-1,22 [-3,88; 1,44]	33	25	-0,56 [-3,17; 2,05]	-0,66 [-4,40; 3,08] 0,7231
<b>Psychische Summenskala (MCS)<sup>4)</sup></b>							
Baseline, MW (SD)	33	24	51,99 (10,32)	33	26	53,58 (6,00)	-
Veränderung zu Woche 13	33	24	-1,86 [-5,66; 1,93]	33	25	-0,24 [-3,97; 3,48]	-1,62 [-6,97; 3,73] 0,5449
<b>Körperliche Funktionsfähigkeit</b>							
Baseline, MW (SD)	33	24	55,63 (3,61)	33	26	55,63 (3,90)	-
Veränderung zu Woche 13	33	24	-1,31 [-3,79; 1,17]	33	25	-1,50 (-3,93; 0,93)	0,19 [-3,29; 3,67] 0,9130
<b>Körperliche Rollenfunktion</b>							
Baseline, MW (SD)	33	24	52,48 (7,07)	33	26	53,88 (4,23)	-
Veränderung zu Woche 13	33	24	0,23 [-2,86; 3,31]	33	25	-0,94 [-3,96; 2,09]	1,17 [-3,18; 5,51] 0,5919
<b>Körperliche Schmerzen</b>							
Baseline, MW (SD)	33	24	55,08 (12,42)	33	26	55,53 (6,88)	-
Veränderung zu Woche 13	33	24	0,37 [-2,94; 3,68]	33	25	0,47 [-2,78; 3,71]	-0,09 [-4,74; 4,55] 0,9683
<b>Allgemeine Gesundheitswahrnehmung</b>							
Baseline, MW (SD)	33	24	51,18 (11,23)	33	26	49,46 (9,72)	-
Veränderung zu Woche 13	33	24	-0,03 [-2,76; 2,71]	33	25	2,21 [-0,46; 4,89]	-2,24 [-6,07; 1,60] 0,2460

APPROACH	Volanesorsen			Placebo			Volanesorsen vs. Placebo
Endpunkt Zeitpunkt	N <sup>1)</sup>	n <sup>2)</sup>	LS-Mean [95%-KI]	N <sup>1)</sup>	n <sup>2)</sup>	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI] <sup>3)</sup> p-Wert <sup>3)</sup>
<b>Vitalität</b>							
Baseline, MW (SD)	33	24	55,07 (11,44)	33	26	57,06 (7,85)	-
Veränderung zu Woche 13	33	24	0,58 [-2,36; 3,52]	33	25	-0,32 [-3,20; 2,56]	0,90 [-3,23; 5,03] 0,6627
<b>Soziale Rollenfunktion</b>							
Baseline, MW (SD)	33	24	51,70 (8,66)	33	26	53,87 (5,07)	-
Veränderung zu Woche 13	33	24	1,01 [-2,04; 4,05]	33	25	-0,56 [-3,54; 2,42]	1,57 [-2,72; 5,86] 0,4656
<b>Emotionale Rollenfunktion</b>							
Baseline, MW (SD)	33	24	52,98 (7,11)	33	26	53,76 (4,38)	-
Veränderung zu Woche 13	33	24	0,17 [-2,55; 2,90]	33	25	-1,56 [-4,23; 1,11]	1,73 [-2,10; 5,56] 0,3667
<b>Psychisches Wohlbefinden</b>							
Baseline, MW (SD)	33	24	52,39 (9,97)	33	26	53,18 (7,70)	-
Veränderung zu Woche 13	33	24	0,46 [-2,87; 3,79]	33	25	0,40 [-2,86; 3,66]	0,05 [-4,62; 4,73] 0,9814

<sup>1)</sup> Anzahl Personen gemäß FAS.

<sup>2)</sup> Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Personen.

<sup>3)</sup> LS-Mean, Konfidenzintervalle und p-Wert wurden mittels ANCOVA-Modell berechnet. In dem Modell wurde der Baselinewert als abhängige Variable, die Behandlung, das Alter sowie Baselineergebnisse als Kovariate berücksichtigt.

<sup>4)</sup> Post-hoc-Analyse. Daten aus Modul 4 im Dossier.

Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; LS-Mean: Kleinst-Quadrat-Methode; SD: Standardabweichung; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey (Fragebogen).

In Tabelle 19 sind die post hoc im Dossier (Modul 4) durchgeführten Responderanalysen für die beiden Summenskalen zu Woche 13 dargestellt. Aufgrund der geringen Rücklaufquoten zu Woche 26 (Volanesorsen: 19/33 (57,5 %); Placebo: 21/33 (63,6 %)) und Woche 52 (Volanesorsen: 15/33 (45,5 %); Placebo: 18/33 (54,5 %)) in beiden Studienarmen, wird auf eine Darstellung der Ergebnisse an dieser Stelle verzichtet.

Tabelle 19: Responderanalysen für den SF-36 im Vergleich zu Baseline in der APPROACH-Studie – FAS-Population

APPROACH	Volanesorsen (N = 33)	Placebo (N = 33)	Volanesorsen vs. Placebo
<b>Responderanalyse zu Woche 13</b>			<b>OR [95%-KI]<sup>1)</sup> p-Wert<sup>1)</sup></b>
Personen mit Daten zu Woche 13, n/N (%)	24/33 (72,7)	25/33 (75,7)	-
Körperliche Summenskala (MID ≥ 5), n (%)	4 (16,7)	1 (4,0)	4,44 [0,39; 51,17] 0,2320
Psychische Summenskala (MID ≥ 5), n (%)	4 (16,7)	4 (16,0)	0,39 [0,05; 3,06] 0,3689

<sup>1)</sup> Post-hoc-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 Baselinewert 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.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; OR: Odds Ratio; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey (Fragebogen).

### 3.5 Sicherheit

Die Sicherheitspopulation der APPROACH-Studie bestand aus insgesamt 66 Personen (Volanesorsen: 33 (100 %), Placebo: 33 (97,1 %), die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten haben. Eine randomisierte Person der FAS-Population erhielt aufgrund von Stratifizierungsfehlern keine Medikation während der Studie und wurde daher in den Analysen zur Sicherheit nicht berücksichtigt.

Bezogen auf die Sicherheitspopulation unterschied sich die mediane Behandlungsdauer (min; max) bis Woche 52 zwischen den Behandlungsgruppen (Placebo: 358 Tage (163; 379) vs. Volanesorsen: 346 Tage (57; 372)). Die Mehrzahl der Studienteilnehmenden erhielten in beiden Behandlungsarmen zwischen 26 und 51 Injektionen. Demgegenüber erhielten im Placeboarm mehr Personen mehr als 51 Injektionen als im Volanesorsenarm (39,4 vs. 6,1 %). Dosisanpassungen bzw. -reduzierungen wurden ausschließlich im Volanesorsenarm beobachtet (10 von 33 Personen) und fanden alle zwischen Woche 26 und 46 statt. Die mediane Zeit von der ersten Dosis bis zur ersten Dosisreduzierung lag bei 257 Tagen. Dosisunterbrechungen und -pausen wurden im Volanesorsenarm bei 11 Personen (33 %) und im Placeboarm bei 6 Personen (18 %) berichtet.

#### Unerwünschte Ereignisse

Die Erfassung unerwünschter Ereignisse (UE) begann mit der Verabreichung der Studienmedikation. Ein UE war definiert als jenes Ereignis, das mit oder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnt oder sich verschlechtert. Unter Volanesorsen und Placebo entwickelten vergleichbar viele Personen während der 52-wöchigen Behandlungswoche ein UE (97,0 vs. 93,9 %). Es gab insgesamt 9 Personen (27,3 %) im Volanesorsenarm, bei denen UE zum Therapieabbruch führte. Im Placeboarm betraf das keine Person (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in der APPROACH-Studie

Personen mit mindestens einem ...	Behandlungsphase von 52 Wochen <sup>1)</sup>		
	Volanesorsen (N = 33)	Placebo (N = 33)	Effektschätzer p-Wert
UE	32 (97,0)	31 (93,9)	-. <sup>3)</sup>
UE nach Schweregrad			
Mild	9 (27,3)	15 (45,5)	-. <sup>3)</sup>
Moderat	18 (54,5)	13 (39,4)	-. <sup>3)</sup>
Schwer	5 (15,2)	3 (9,1)	-. <sup>3)</sup>
SUE	7 (21,2)	5 (15,2)	-. <sup>3)</sup>
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte <sup>2)</sup>	9 (27,3)	0	-. <sup>3)</sup>
UE, das zum Tod führte	0	0	n.a.

<sup>1)</sup> Ein UE war definiert als jenes Ereignis, das mit oder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnt oder sich verschlechtert.

<sup>2)</sup> Gründe für den Abbruch der Studienmedikation im Volanesorsenarm waren: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (u a. Fatigue, Schüttelfrost (3 Personen), Thrombozytenzahl vermindert (3 Personen), Thrombozytopenie (2 Personen), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Erythema, Hyperhidrosis (2 Personen)). Eine Person hatte zwei von den genannten Gründen.

<sup>3)</sup> Aufgrund von Unterschieden in der medianen Behandlungsdauer (min; max) in der 52-wöchigen Behandlungsphase zwischen den Behandlungsgruppen: (Placebo: 358 Tage (163; 379) vs. Volanesorsen: 346 Tage (57; 372)) ist die Berechnung eines nicht für die Behandlungszeit adjustierten Effektschätzers stark verzerrt und wird daher nicht berichtet.

Abkürzungen: n.a.: nicht anwendbar; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Da abdominale Schmerzen und unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden bereits als patientenrelevante Endpunkte in der Kategorie Morbidität dargestellt wurden, wurden diese Ereignisse post hoc seitens des pU im Dossier (Modul 4) im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse herausgerechnet. Das umfasste die Preferred Terms: „abdominale Beschwerden“, „Bauch aufgetrieben“, „Abdominalschmerz“, „Schmerzen im Oberbauch“, „Pankreatitis“ und „Pankreatitis akut“ (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE als Sensitivitätsanalyse (Post-hoc-Auswertung) in der APPROACH-Studie

Personen mit mindestens einem ...	Behandlungsphase von 52 Wochen <sup>1)</sup>		
	Volanesorsen (N = 33)	Placebo (N = 33)	Effektschätzer p-Wert
UE	32 (97,0)	30 (90,9)	-. <sup>3)</sup>
Schwere UE	5 (15,2)	1 (3,0)	-. <sup>3)</sup>
SUE	6 (18,2)	2 (6,1)	-. <sup>3)</sup>
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte <sup>2)</sup>	9 (27,3)	0	-. <sup>3)</sup>
UE, das zum Tod führte	0	0	n.a.

<sup>1)</sup> Ein UE war definiert als jenes Ereignis, das mit oder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnt oder sich verschlechtert.

<sup>2)</sup> Gründe für den Abbruch der Studienmedikation im Volanesorsenarm waren: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (u a. Fatigue, Schüttelfrost (3 Personen), Thrombozytenzahl vermindert (3 Personen), Thrombozytopenie (2 Personen), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Erythema, Hyperhidrosis (2 Personen)). Eine Person hatte zwei von den genannten Gründen.

<sup>3)</sup> Aufgrund von Unterschieden in der medianen Behandlungsdauer (min; max) in der 52-wöchigen Behandlungsphase zwischen den Behandlungsgruppen: (Placebo: 358 Tage (163; 379) vs. Volanesorsen: 346 Tage (57; 372)) ist die Berechnung eines nicht für die Behandlungszeit adjustierten Effektschätzers stark verzerrt und wird daher nicht berichtet.

Abkürzungen: n.a.: nicht anwendbar; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

**Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Terms ( $\geq 10\%$ )**
*Tabelle 22: UE mit Inzidenz  $\geq 10\%$  in der APPROACH-Studie – Sicherheitspopulation*

MedDRA-Systemorganklasse <sup>1)2)</sup> Preferred Term <sup>1)2)</sup>	Volanesorsen (N = 33)	Placebo (N = 33)	Effektschätzer p-Wert
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>29 (87,9)</b>	<b>15 (45,5)</b>	<b>-.<sup>3)</sup></b>
Erythem an der Injektionsstelle	25 (75,8)	1 (3,0)	k.A.
Schmerzen an der Injektionsstelle	15 (45,5)	3 (9,1)	k.A.
Pruritus an der Injektionsstelle	8 (24,2)	0	k.A.
Müdigkeit	7 (21,2)	3 (9,1)	k.A.
Verfärbung der Injektionsstelle	7 (21,2)	0	k.A.
Verhärtung der Injektionsstelle	7 (21,2)	0	k.A.
Schwellung an der Injektionsstelle	7 (21,2)	2 (6,1)	k.A.
Asthenie	5 (15,2)	3 (9,1)	k.A.
Hämatom an der Injektionsstelle	5 (15,2)	0	k.A.
Ödem an der Injektionsstelle	5 (15,2)	0	k.A.
Reaktion an der Injektionsstelle	4 (12,1)	0	k.A.
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>	<b>18 (54,5)</b>	<b>15 (45,5)</b>	<b>-.<sup>3)</sup></b>
Abdominalschmerzen	7 (21,2)	9 (27,3)	k.A.
Übelkeit	6 (18,2)	2 (6,1)	k.A.
Diarrhoe	5 (15,2)	2 (6,1)	k.A.
Erbrechen	5 (15,2)	3 (9,1)	k.A.
Obere Bauchschmerzen	2 (6,1)	4 (12,1)	k.A.
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>18 (54,5)</b>	<b>6 (18,2)</b>	<b>-.<sup>3)</sup></b>
Erythem	6 (18,2)	3 (9,1)	k.A.
Petechien	4 (12,1)	0	k.A.
<b>Untersuchungen</b>	<b>16 (48,5)</b>	<b>5 (15,2)</b>	<b>-.<sup>3)</sup></b>
Thrombozytenzahl vermindert	11 (33,3)	1 (3,0)	k.A.
<b>Infektionen und Infestationen</b>	<b>14 (42,4)</b>	<b>20 (42,4)</b>	<b>-.<sup>3)</sup></b>
Nasopharyngitis	5 (15,2)	5 (15,2)	k.A.
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>14 (42,4)</b>	<b>7 (21,2)</b>	<b>-.<sup>3)</sup></b>
Kopfschmerz	7 (21,2)	5 (15,2)	k.A.
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>11 (33,3)</b>	<b>10 (30,3)</b>	<b>-.<sup>3)</sup></b>
Myalgie	5 (15,2)	1 (3,0)	k.A.
Arthralgie	4 (12,1)	0	k.A.
Schmerzen in den Extremitäten	4 (12,1)	1 (3,0)	k.A.
Rückenschmerzen	1 (3,0)	4 (12,1)	k.A.

MedDRA-Systemorganklasse <sup>1)2)</sup> Preferred Term <sup>1)2)</sup>	Volanesorsen (N = 33)	Placebo (N = 33)	Effektschätzer p-Wert
<b>Erkrankungen des Bluts und des lymphatischen Systems</b>	<b>10 (30,3)</b>	<b>2 (6,1)</b>	<b>-.<sup>3)</sup></b>
Thrombozytopenie	4 (12,1)	0	k.A.
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>7 (21,2)</b>	<b>9 (27,3)</b>	<b>-.<sup>3)</sup></b>
Nasenbluten	5 (15,2)	0	k.A.
Husten	1 (3,0)	4 (12,1)	k.A.
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>6 (18,2)</b>	<b>2 (6,1)</b>	<b>-.<sup>3)</sup></b>
Diabetes Mellitus	4 (12,1)	0	k.A.
<b>Erkrankungen am Auge</b>	<b>5 (15,2)</b>	<b>2 (6,1)</b>	<b>-.<sup>3)</sup></b>
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>5 (15,2)</b>	<b>5 (15,2)</b>	<b>-.<sup>3)</sup></b>
<b>Vaskuläre Erkrankungen</b>	<b>5 (15,2)</b>	<b>4 (12,1)</b>	<b>-.<sup>3)</sup></b>

<sup>1)</sup> Bei mehreren Ereignissen eines Studienteilnehmers in einer bestimmten Systemorganklasse oder einem Preferred Term wurde dies als einmaliges Ereignis in der Systemorganklasse oder im Preferred Term gezählt.

<sup>2)</sup> Ein UE war definiert als jenes Ereignis, das mit oder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnt oder sich verschlechtert.

<sup>3)</sup> Aufgrund von Unterschieden in der medianen Behandlungsdauer (min; max) in der 52-wöchigen Behandlungshase zwischen den Behandlungsgruppen: (Placebo: 358 Tage (163; 379) vs. Volanesorsen: 346 Tage (57; 372)) ist die Berechnung eines nicht für die Behandlungszeit adjustierten Effektschätzers stark verzerrt und wird daher nicht berichtet.

Abkürzungen: k.A.: keine Angaben; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

### Schwere unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Terms (≥ 5 %)

Tabelle 23: Schwere UE mit Inzidenz ≥ 5 % in der APPROACH-Studie – Sicherheitspopulation

MedDRA-Systemorganklasse <sup>1)2)</sup> Preferred Term <sup>1)2)</sup>	Volanesorsen (N = 33)	Placebo (N = 33)	Effektschätzer p-Wert
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>	<b>1 (3,0)</b>	<b>2 (6,1)</b>	<b>-.<sup>3)</sup></b>
<b>Erkrankungen des Bluts und des lymphatischen Systems</b>	<b>2 (6,1)</b>	<b>0</b>	<b>-.<sup>3)</sup></b>
Thrombozytopenie	2 (6,1)	0	k.A.

<sup>1)</sup> Bei mehreren Ereignissen eines Studienteilnehmers in einer bestimmten Systemorganklasse oder einem Preferred Term wurde dies als einmaliges Ereignis in der Systemorganklasse oder im Preferred Term gezählt.

<sup>2)</sup> Ein UE war definiert als jenes Ereignis, das mit oder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnt oder sich verschlechtert.

<sup>3)</sup> Aufgrund von Unterschieden in der medianen Behandlungsdauer (min; max) in der 52-wöchigen Behandlungshase zwischen den Behandlungsgruppen: (Placebo: 358 Tage (163; 379) vs. Volanesorsen: 346 Tage (57; 372)) ist die Berechnung eines nicht für die Behandlungszeit adjustierten Effektschätzers stark verzerrt und wird daher nicht berichtet.

Abkürzungen: k.A.: keine Angaben; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

## Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 24: SUE mit Inzidenz  $\geq 5\%$  in der APPROACH-Studie – Sicherheitspopulation

MedDRA-Systemorganklasse <sup>1)2)</sup> Preferred Term <sup>1)2)</sup>	Volanesorsen (N = 33)	Placebo (N = 33)	Effektschätzer p-Wert
<b>Erkrankungen des Bluts und des lymphatischen Systems</b>	<b>2 (6,1)</b>	<b>0</b>	<b>-.<sup>3)</sup></b>
Thrombozytopenie	2 (6,1)	0	k.A.
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>	<b>1 (3,0)</b>	<b>4 (12,1)</b>	<b>-.<sup>3)</sup></b>
Akute Pankreatitis	0	2 (6,1)	k.A.

<sup>1)</sup> Bei mehreren Ereignissen eines Studienteilnehmers in einer bestimmten Systemorganklasse oder einem Preferred Term wurde dies als einmaliges Ereignis in der Systemorganklasse oder im Preferred Term gezählt.

<sup>2)</sup> Ein UE war definiert als jenes Ereignis, das mit oder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnt oder sich verschlechtert.

<sup>3)</sup> Aufgrund von Unterschieden in der medianen Behandlungsdauer (min; max) in der 52-wöchigen Behandlungshase zwischen den Behandlungsgruppen: (Placebo: 358 Tage (163; 379) vs. Volanesorsen: 346 Tage (57; 372)) ist die Berechnung eines nicht für die Behandlungszeit adjustierten Effektschätzers stark verzerrt und wird daher nicht berichtet.

Abkürzungen: k.A.: keine Angaben; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se.

## Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

In Tabelle 25 sind die a priori definierten AESI dargestellt. Im Studienbericht wird berichtet, dass 3 Personen eine Reduktion der Thrombozytenzahl  $< 50.000/\text{mm}^3$  hatten, schwere Blutungen traten aber nicht auf.

Tabelle 25: (Prä-)spezifizierte UE von besonderem Interesse in der APPROACH-Studie – Sicherheitspopulation

AESI	Volanesorsen (N = 33)	Placebo (N = 33)	Effektschätzer p-Wert
Reduktion der Thrombozytenzahl $< 50.000/\text{mm}^3$ im Zusammenhang mit schweren Blutungen oder klinisch relevanten nicht-schweren Blutungen <sup>1)</sup>	3 (9,4)	0	-. <sup>2)</sup>
Reduzierung der Thrombozytenzahl auf $< 25.000/\text{mm}^3$ , unabhängig vom Blutungsstatus	2 (6,1) <sup>3)</sup>	0	-. <sup>2)</sup>
Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle <sup>4)</sup>	20 (60,6)	0	-. <sup>2)</sup>
Grippeähnliche Reaktionen <sup>5)</sup>	2 (6,1)	0	-. <sup>2)</sup>
Blutungen <sup>6)</sup>	16 (48,5)	4 (12,1)	-. <sup>2)</sup>
Zweimaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von $< 140.000/\text{mm}^3$ oder einmaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von $< 100.000/\text{mm}^3$ <sup>7)</sup>	22 (68,8)	8 (24,2)	-. <sup>2)</sup>
ALT $> 3$ ULN	1 (3,0)	1 (3,0)	-. <sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Der Endpunkt wurde so als AESI präspezifiziert. Im Studienbericht wird berichtet, dass 3 Personen eine Reduktion der Thrombozytenzahl  $< 50.000/\text{mm}^3$  hatten, schwere Blutungen traten aber nicht auf. In den Studienunterlagen wird ausschließlich von einer Person berichtet, die gleichzeitig ein leichtes Blutungsereignis hatte.

<sup>2)</sup> Aufgrund von Unterschieden in der medianen Behandlungsdauer (min; max) in der 52-wöchigen Behandlungshase zwischen den Behandlungsgruppen: (Placebo: 358 Tage (163; 379) vs. Volanesorsen: 346 Tage (57; 372)) ist die Berechnung eines nicht für die Behandlungszeit adjustierten Effektschätzers stark verzerrt und wird daher nicht berichtet.

<sup>3)</sup> 2 von 3 Personen im Volanesorsenarm hatten eine Reduktion auf  $< 25.000/\text{mm}^3$ , die als SUE (Thrombozytopenie) berichtet wurden und zu einem Behandlungsabbruch führten.

<sup>4)</sup> Das AESI war definiert als Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle, die am Tag der Injektion beginnen und mindestens 2 Tage andauern (d. h. Ereignisbeginn am Tag der Injektion und Auflösungsstag nicht am Tag der Injektion oder am Tag nach der Injektion). Ereignisse mit Anfangsdatum am Tag der Injektion und fehlendem Auflösungsstag werden ebenfalls berück-

sichtigt. Folgende Preferred Terms wurden berücksichtigt: Erythem, Schwellung der Injektionsstelle, Pruritus, Injektions-schmerzen, Empfindlichkeit der Injektionsstelle.

- <sup>5)</sup> Grippeähnliche Reaktionen sind definiert als entweder (A) grippeähnliche Erkrankung oder (B) Pyrexie oder Hitzegefühl oder erhöhte Körpertemperatur, plus mindestens 2 der folgenden Punkte: Schüttelfrost, Myalgie, Arthralgie, beginnend am Tag der Injektion oder am nächsten Tag. Beide Ereignisse waren mild. Es erfolgten keine Maßnahmen mit Studienmedikation.
- <sup>6)</sup> Blutungen wurden erfasst als Blutungen (SMQ) gemäß MedDRA (Version 19.1): 45 Blutungsereignisse wurden bei 16 Personen (49 %) in der Volanesorsengruppe und 5 Blutungsereignisse bei 4 Personen (12 %) in der Placebogruppe gemeldet. Insgesamt wurden 20 (40 %) der 50 Blutungsereignisse an der Injektionsstelle gemeldet. Es wurden keine starken oder schweren Blutungen beobachtet, alle UE, die im Zusammenhang mit Blutungen verzeichnet wurden, waren von leichter Ausprägung. Die am häufigsten berichteten Blutungen in der Volanesorsengruppe (ohne die Ereignisse an der Injektionsstelle und Laboranomalien) waren Epistaxis bei 5 Personen (15 %) und Petechien bei 4 Personen (12 %). Keine der Personen in der Placebogruppe erlebte diese Ereignisse. Das einzige andere tatsächliche Blutungsereignis, das bei mehr als einer Person in der Volanesorsengruppe gemeldet wurde, war eine Vaginalblutung bei 2 Personen (6 %). Alle aufgetretenen Blutungen wurden als mild eingestuft.
- <sup>7)</sup> Angaben finden sich ausschließlich im Dossier (Modul 4).

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; ALT: Alanin-Aminotransferase; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ: Standardised MedDRA Query; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se; ULN: Obere Grenze des Normalwertes.



## 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

### 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Volanesorsen

Gemäß Fachinformation ist Volanesorsen (Waylivra®) indiziert für die unterstützende Behandlung neben einer Diät bei erwachsenen Patienten mit genetisch bestätigter Familiäres Chylomikronämie Syndrom (FCS) und einem hohen Risiko für Pankreatitis, bei denen das Ansprechen auf eine Diät und eine triglyceridsenkende Therapie unzureichend war [2].

Die für die Nutzenbewertung vorliegende Zulassungsstudie APPROACH rekrutierte erwachsene Personen ab 18 Jahren, die eine Krankengeschichte eines FCS 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) hatten sowie eine Diagnose durch die Dokumentation entweder durch die Bestätigung einer bekannten Loss-of-function-Mutation (homozygot, compound heterozygot oder doppelt heterozygot) von Typ-1-auslösenden Genen (wie LPL, APOC2, GHIHBP1 oder LMF1) oder bei einer LPL-Aktivität im Post-Heparinplasma  $\leq 20$  % des normalen Wertes. Darüber hinaus sollten Studienteilnehmende eine Krankengeschichte einer Pankreatitis nachweisen. Personen ohne bisherige Pankreatitis konnten eingeschlossen werden, allerdings wurde die Anzahl der einzuschließenden Personen auf maximal 28 % beschränkt (d. h.  $\leq 20$  der geplanten 70 Personen). Die Mehrzahl der in die Studie eingeschlossenen Personen war jünger als 65 Jahre ( $> 90$  %); Daten für Personen  $\geq 65$  Jahre liegen nur begrenzt vor. Ein Ausschlusskriterium in der Studie war die Einnahme einer Gentherapie mit Glybera® innerhalb von zwei Jahren vor dem Screening. Gemäß der krankheitsbezogenen Charakteristika der Studienteilnehmenden gab es bei 2 Personen im Volanesorsenarm (6,1 %) und bei 5 im Placeboarm (15,2 %) eine vorhergehende Behandlung mit Glybera® (siehe Tabelle 12). Die zulassungsrelevante Dosis beträgt 285 mg Volanesorsen (300 mg Volanesorsen-Natrium) und wurde gemäß Studienunterlagen einmal wöchentlich als Fertigspritze (1,5 ml) über die 52-wöchige Behandlungsphase subkutan verabreicht. Zusätzlich mussten von Seiten der Studienteilnehmenden eine Diät ( $\leq 20$  g Fett pro Tag) sowie die Vermeidung von Alkohol eingehalten werden. Eine Unterbrechung der Dosierung und/oder eine Dosisreduktion bzw. eine Reduktion der Dosierungsfrequenz in der APPROACH-Studie 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. Hierfür wurden Überwachungs-, Dosisanpassungs- und Studienabbruchkriterien festgelegt (siehe Tabelle 4). Gemäß Fachinformation von Volanesorsen ist eine Reduktion der Dosierungsfrequenz oder eine temporäre Unterbrechung der Dosierung bei abfallender Thrombozytenzahl empfohlen. So wird in der Fachinformation beschrieben [2], dass die empfohlene Anfangsdosis 285 mg in 1,5 ml Injektionslösung beträgt, die über 3 Monate einmal wöchentlich subkutan verabreicht wird. Nach 3 Monaten ist die Dosisfrequenz auf 285 mg alle 2 Wochen zu reduzieren. Somit liegen zusammenfassend nur Daten zur fachinformationskonformen Gabe von Volanesorsen für die ersten 3 Monate vor.

Im EPAR [4] wird drauf verwiesen, dass unter Berücksichtigung der verfügbaren Studiendaten (geringe Studiengröße und der Unsicherheiten um den vorgeschlagenen Dosieralgorithmus) keine umfassenden Daten über das Medikament verfügbar sind, um Aussagen über das Nebenwirkungsprofil (z. B. Thrombozytopenien) treffen zu können und darüber, ob das Risiko für Nebenwirkungen bei Verabreichung des Medikaments ausreichend bzw. wirksam minimiert werden kann. Gemäß SmPC (Summary of Product Characteristics) handelt es sich bei Volanesorsen um eine Zulassung unter besonderen Bedingungen (conditional marketing authorisation), wonach der pU eine

nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS) durchzuführen hat: „Der Antragsteller hat eine auf einem Register basierende Studie durchzuführen und deren Ergebnisse einzureichen, zur Beurteilung der Sicherheit von Waylivra® bei FCS-Patienten mit Thrombozytopenie und Blutungen (einschließlich Inzidenzrate, Schweregrad und Ergebnisse) gemäß Dosisempfehlung und Dosis-algorithmus sowie zur Untersuchung der Adhärenz mit Überwachung der Thrombozyten und Anforderungen hinsichtlich der Dosisanpassung. Der Antragsteller hat die langfristige Nachbeobachtung der Patienten im Register sicherzustellen“ [5]. Erste Ergebnisse sind für das 3. Quartal 2026 geplant.

## 4.2 Design und Methodik der Studie

Die Nutzenbewertung stützt sich auf die multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte APPROACH-Studie. Das Ziel der Studie bestand darin, die Wirksamkeit und Sicherheit bei Personen mit einer FCS zu untersuchen. Patientinnen und Patienten wurden anhand präspezifizierter Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt und erst in die Studie eingeschlossen, wenn sie die Screeningphase erfolgreich abgeschlossen hatten. Die Studie gliederte sich in folgende Phasen:

- Einer bis zu 8 Wochen andauernden Screeningphase (Run-in-Phase), inklusive einer mindestens 6-wöchigen Diät-Stabilisierungsphase (inkl. Vermeidung von Alkohol),
- einer Behandlungsphase von 52 Wochen, in der die Studienteilnehmenden Volanesorsen oder Placebo (einmal wöchentlich subkutan) erhielten,
- und einer sich anschließenden Nachbeobachtungsphase von 13 Wochen, in der die Patientinnen und Patienten keine Intervention erhielten, oder einem Wechsel in die offene, einarmige Langzeitstudie APPROACH OLE (CS7) mit bis zu einem Jahr Behandlung.

Nach Beendigung der Studienvisite zu Woche 52 gingen die Studienteilnehmenden entweder in die Nachbeobachtungsphase von 13 Wochen oder in die Extensionsstudie APPROACH OLE über. In Appendix A des Studienprotokolls ist ersichtlich, dass die Patientinnen und Patienten während der Nachbeobachtungsphase von 13 Wochen keine Studienmedikation erhalten haben. Eine Rationale für dieses Vorgehen fehlt. Gerade weil es sich beim FCS um eine chronische Erkrankung handelt, würde man von einer kontinuierlichen Behandlung ausgehen. Für die Nachbeobachtungsphase wurde eine unterschiedliche Anzahl an Visiten präspezifiziert: 2 Studien-visiten (Woche 58 und 65) vs. 4 Studienvisiten (Woche 54, 56, 58 und 65).

Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 zu Volanesorsen oder Placebo, wenn die Patientinnen und Patienten die Screeningphase erfolgreich abgeschlossen hatten, stratifiziert nach einer Krankengeschichte von Pankreatitiden (ja / nein) sowie der Einnahme von Fibraten und/oder ärztlich verschriebenen Omega-3-Fettsäuren (ja / nein). 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. Gemäß den Angaben in Amendment 1 des Studienberichts wurde bei insgesamt 6 Personen die Information zur Stratifizierung auf Basis Krankengeschichte von Pankreatitiden sowie der Einnahme von Fibraten und/oder ärztlich verschriebenen Omega-3-Fettsäuren inkorrekt in das IXRS aufgenommen.

Insgesamt wurden 130 Personen gescreent, von denen 67 im Verhältnis 1:1 randomisiert wurden: 33 Personen in die Interventionsgruppe und 34 in die Kontrollgruppe. Eine Person der Kontrollgruppe hatte die Studie noch vor der ersten Studienmedikation, aufgrund von Fehlern in der

Stratifizierung (falsche Eingabe der Stratifizierungsangaben in das IXRS), verlassen und wurde gemäß Definition der Analysepopulation (FAS- und Sicherheitspopulation) bei den Endpunktauswertungen nicht weiter berücksichtigt.

Auf Basis der randomisierten Personen ( $n = 67$ ), beendeten im Volanesorsenarm 19 von 33 Personen (57,6 %) und im Placeboarm 32 von 34 Personen (94,1 %) die 52-wöchige Behandlungsphase. Die Anzahl der Personen, die die Behandlungsphase von 52 Wochen abbrachen, war demnach im Volanesorsenarm höher als im Placeboarm (42,4 vs. 5,9 %). Auffällig ist, dass deutlich mehr Personen in die 13-wöchige Nachbeobachtungsphase eingingen, als die 52-wöchige Behandlungsphase beendeten (Volanesorsen: 29 (87,9 %), Placebo: 29 (85,3 %)). Gemäß den Angaben im Studienprotokoll konnten Personen jedoch nur in die Nachbeobachtungsphase übergehen, wenn diese die Studiervisite zu Woche 52 beendet hatten. Somit bleibt unklar, warum deutlich mehr Personen in die Nachbeobachtungsphase eingingen, als laut Studienplanung festgelegt. Zusammenfassend sind Vorgehen und Operationalisierung der Patientenbeteiligung bzw. Datenerfassung bei vorzeitigem Studienabbruch während der Behandlungsphase von 52 Wochen unklar, insbesondere im Hinblick auf die zur Verfügung stehenden Daten in der Nachbeobachtungsphase. Es bleibt somit unklar, ob Personen – und wenn ja wie viele und für welche Dauer – trotz eines frühzeitigen Abbruchs noch weitere Untersuchungen zu Endpunkten absolviert hatten und inwiefern diese Daten in die Auswertungen zu Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten eingeflossen sind.

Die Anzahl an Personen mit Dosisunterbrechungen und -pausen während der Behandlungsphase war im Volanesorsenarm fast doppelt so groß wie im Placeboarm (11 vs. 6 Personen). Gründe hierfür waren hauptsächlich das Auftreten unerwünschter Ereignisse und aufgrund von Laborwerten. Die Dauer an Dosispausen betrug im Volanesorsenarm im Mittel 11,7 Tage und im Placeboarm 7,0 Tage. Dosisanpassungen fanden ausschließlich im Volanesorsenarm ( $n = 10$ ) statt. Die Mehrzahl der Personen beider Behandlungsarme erhielt zwischen 26 und 51 Injektionen.

Gemäß den Studienunterlagen wurde ein Datenschnitt am 18.01.2017 durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt hatten noch nicht alle Personen die Nachbeobachtungsphase nach der 52-wöchigen Behandlungsphase durchlaufen. Der finale Datenschnitt erfolgte ca. 3 Monate später am 28.04.2017. Zu diesem Zeitpunkt hatten alle Personen die Nachbeobachtungsphase durchlaufen. Die a priori definierten Endpunkte der Studie wurden nach dem ersten Datenschnitt nochmals mit der SAP-Version 2.0 [Stand: 28.02.2017] geändert. Das betraf insbesondere die sekundären Endpunkte, deren Auswertung mittels hierarchischer Teststrategie ausgewertet wurden (siehe Tabelle 2). Gleiches gilt für die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (AESI): Diese wurden nicht im Protokoll, sondern erst im SAP präspezifiziert und nach dem ersten Datenschnitt nochmals angepasst bzw. erweitert. Es bleibt unklar, warum diese AESI nicht schon in den Protokollamendements definiert wurden, da zumindest gemäß Ausschlusskriterien und den von den Aufsichtsbehörden übermittelten Urgent Safety Measures Letter vom 27.05.2016 und dem Safety Update Letter vom 28.06.2016 Hinweise auf Gerinnungs- bzw. blutungsbedingte Risiken vorzuliegen schienen.

Auch die Subgruppenanalysen wurden erstmalig im SAP vom 03.02.2017 und somit nach dem ersten Datenschnitt adressiert. Für die Nutzenbewertung wurde auf den finalen dokumentierten Datenschnitt der Studie zurückgegriffen (28.04.2017).

Insgesamt gibt es acht Versionen des Studienprotokolls (Original vom 06.06.2014) der APPROACH-Studie. Zusätzlich gab es noch einen Urgent Safety Measures Letter vom 27.05.2016

und einen Safety Update Letter vom 28.06.2016. Ersterer wurde wegen einer stark erniedrigten Thrombozytenzahl als akute Sicherheitsmaßnahme implementiert, um sicherzustellen, dass eine fallende Thrombozytenzahl schnell identifiziert und die Dosierung sofort unterbrochen wird, falls das Stoppkriterium erreicht wird oder falls vorhergesagt wurde, dass die Thrombozytenwerte vor der nächsten Dosierung das Stoppkriterium erreichen werden. Der Safety Update Letter vom 28.06.2016 enthält u. a. Erläuterungen zu den geänderten Protokollen der Studien APPROACH (Amendement 6, vom 06.06.2016), COMPASS (Amendement 4, vom 06.06.2016) und APPROACH OLE (Amendement 4, vom 06.06.2016) (siehe Seite 20f.).

Das Verzerrungspotential der APPROACH-Studie wird insgesamt als hoch eingeschätzt. Die Gründe hierfür liegen in den Unsicherheiten wegen der unterschiedlichen Behandlungsdauer in den Studienarmen. So unterschied sich die Behandlungsdauer (definiert als letztes Dosisdatum minus erstes Dosisdatum plus 1) im Median (min; max) zwischen beiden Behandlungsarmen (Placebo: 358 Tage (163; 379) vs. Volanesorsen: 346 Tage (57; 372)). Zudem fehlen Angaben über die tatsächliche Beobachtungszeit der Personen in der Studie. Darüber hinaus hatten 14 Personen im Volanesorsenarm (42,4 %) und eine Person im Placeboarm (5,9 %) die Behandlungsphase von 52 Wochen abgebrochen. Insgesamt bestehen Unsicherheiten bezogen auf die Operationalisierung der Datenerfassung bei vorzeitigem Studienabbruch während der Behandlungsphase von 52 Wochen; insbesondere im Hinblick auf die zur Verfügung stehenden Daten in der Nachbeobachtungsphase. Auffällig ist, dass deutlich mehr Personen in die 13-wöchige Nachbeobachtungsphase eingingen, als die 52-wöchige Behandlungsphase beendeten (Volanesorsen: 29 [87,9 %], Placebo: 29 [85,3 %]). Es bleibt somit unklar, ob Personen – und wenn ja wie viele – trotz eines frühzeitigen Abbruchs noch weitere Untersuchungen zu Endpunkten absolviert hatten und inwiefern diese Daten in die Auswertungen zu Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten eingeflossen sind. Außerdem bleibt fraglich, ob die Verblindung bei Auftreten von Symptomen (z. B. Hautreaktionen an der Injektionsstelle und Thrombozytopenien) aufrechterhalten werden konnte. Die mögliche Entblindung von Studienteilnehmenden und ärztlichem Prüfpersonal könnte zu einer Verzerrung bei der Analyse subjektiv berichteter Endpunkte, wie z.B. abdominellen Schmerzen und Lebensqualität, führen.

### **4.3 Mortalität**

Todesfälle waren nicht als eigenständiger Endpunkt in der APPROACH-Studie definiert, sondern wurden als UE während der Studie erfasst. Es traten während der Erfassung von UE keine Todesfälle auf (Details zur Operationalisierung siehe Tabelle 8).

### **4.4 Morbidität**

Die Endpunkte „Abdominelle Beschwerden“ und „Häufigkeit der Kombination aus Episoden akuter Pankreatitiden und/oder patientenberichteten abdominalen Schmerzes“ werden aufgrund erheblicher Unsicherheiten bezüglich der Validität in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen. Für die abdominellen Beschwerden war die Rücklaufquote im Volanesorsenarm über die gesamte Studie niedriger als im Placeboarm. Ab Woche 26 fällt die Rücklaufquote im Volanesorsenarm deutlich unter 70 %, im Placeboarm wird bis Studienende eine Quote von über 70 % erreicht (siehe Abbildung 3). Im Volanesorsenarm brachen 42,4 % der Studienteilnehmenden vorzeitig die Behandlungsphase ab, im Placeboarm dagegen nur 3,0 %. Dies resultiert in einer niedrigeren medianen Behandlungsdauer (min; max) zwischen den Behandlungsgruppen

(Placebo: 358 Tage (163; 379) vs. Volanesorsen: 346 Tage (57; 372). Es wird davon ausgegangen, dass abdominale Schmerzen bei Studienteilnehmenden nach Abbruch der Behandlung nicht weiter erfasst wurden. Daher ergibt sich im Volanesorsenarm ab Woche 26 eine Rücklaufquote, welche zumeist deutlich unter 70 % liegt und keine validen Schlussfolgerungen über die gesamte Studienpopulation zulässt. Dies betrifft nicht nur den Endpunkt „Abdominale Schmerzen“, sondern auch den kombinierten Endpunkt „Akute Pankreatitis und/oder moderat bis starken abdominalen Schmerz“. Ausschließlich für die abdominalen Beschwerden war geplant, fehlende Werte mit der Imputationsmethode NOCB zu ersetzen. Wie viele fehlende Werte mittels NOCB ersetzt wurden, kann abschließend nicht beurteilt werden.

Einzig der Endpunkt „Veränderung des Gesundheitszustands anhand der EQ-5D-VAS“ und der Endpunkt „Unabhängig bestätigte akute Pankreatitis“ werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

### **EQ-5D-VAS**

Die EQ-5D-VAS wird für die Endpunktkategorie Morbidität herangezogen. Es werden die vorliegenden Ergebnisse zum Datenschnitt vom 28.04.2017 auf Basis der FAS-Population berücksichtigt. Diese Population umfasst alle Personen, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten und einen Baselinewert für Triglyzeride hatten (n = 66).

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte viermal während der Behandlungsphase und einmalig während der Nachbeobachtungsphase von 13 Wochen (siehe Tabelle 9). Es bleibt unklar, ob die EQ-5D-VAS auch weiterhin bei Studienteilnehmenden erfasst wurde, wenn diese die 52-wöchige Behandlungsphase vorzeitig abbrachen. Auf Basis der Rücklaufquoten zu den einzelnen Messzeitpunkten wird davon ausgegangen, dass die Fragebögen von den Patientinnen und Patienten nach Studienabbruch während der 52-wöchigen Behandlungsphase nicht mehr ausgefüllt wurden. Bereits zu Baseline lagen nicht von allen Personen in der Studie Daten zur EQ-5D-VAS vor (Volanesorsenarm: 72,7 %, Placeboarm: 78,8 %). Die Rücklaufquote zu Woche 26 und 52 lag in beiden Studienarmen bei unter 70 % (Woche 26: Volanesorsenarm 57,6 % und Placeboarm 60,1 %; Woche 52: Volanesorsenarm 42,4 % und Placeboarm 54,5 %). Es bleibt unklar, ob die EQ-5D-VAS auch weiterhin bei Studienteilnehmenden erfasst wurde, wenn diese die 52-wöchige Behandlungsphase vorzeitig abbrachen. Unterschiede in der Veränderung zwischen Baseline und Woche 13 zwischen den Studienarmen waren nicht statistisch signifikant.

### **Unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden**

Der Endpunkt „Unabhängig bestätigte akute Pankreatitis“ wird für die Endpunktkategorie Morbidität herangezogen. Es werden die vorliegenden Ergebnisse zum Datenschnitt vom 28.04.2017 auf Basis der FAS-Population berücksichtigt. Diese Population umfasst alle Personen, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten und einen Baselinewert für Triglyzeride hatten (n = 66).

Für den Endpunkt wurden die unterschiedlichen Behandlungszeiten durch die Berechnung einer jährlichen Rate berücksichtigt. Diese Rate betrug im Median (min, max) im Volanesorsenarm 0,00 (0,00, 3,02) und im Placeboarm 0,00 (0,00, 1,86). Ein valider statistischer Vergleich zwischen den beiden Studienarmen wurde vom pU nicht vorgelegt. Der vom pU vorgelegte Vergleich auf Basis eines Zwei-Stichproben-T-Tests wird als nicht adäquat angesehen, da bei den vorliegenden Daten nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann. Aufgrund der geringen Fallzahl sind allerdings ohnehin keine aussagekräftigen Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen möglich.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt wird als hoch eingeschätzt. Dies liegt in der kleinen Fallzahl und den Unterschieden in den zugrundeliegenden Beobachtungszeiten begründet. Weiterhin wird beschrieben, dass die Pankreatitiden von einem unabhängigen und verblindeten Expertenkomitee als dokumentierte, wahrscheinliche und mögliche Pankreatitis bestätigt wurden. Es wurde jedoch nicht (prä-)spezifiziert, wie wahrscheinliche oder mögliche Pankreatitiden in der Analyse berücksichtigt werden. Dies eröffnet die Möglichkeit für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für die Endpunkte „EQ-5D-VAS“ und „Unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden“ als hoch eingestuft. Das resultiert für beide Endpunkte zum einen aus der unterschiedlichen Behandlungsdauer, die im Median (min; max) zwischen den beiden Behandlungsarmen (Placebo: 358 Tage (163; 379) vs. Volanesorsen: 346 Tage (57; 372)). Aufgrund der insgesamt kleinen Ereigniszahl für den Endpunkt „Unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden“ sind keine präzisen und verlässlichen und damit aussagekräftigen Ergebnisse möglich. Zudem wurden keine Beobachtungszeit-adjustierten Effektschätzer geliefert. Darüber hinaus bleibt vor dem Hintergrund der Operationalisierung dieses Endpunktes unklar, wie wahrscheinliche oder mögliche Pankreatitiden in der Analyse berücksichtigt wurden. Dies eröffnet die Möglichkeit für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die EQ-5D-VAS ergibt sich das hohe Verzerrungspotential aus der hohen Abbruchrate in der Behandlungsphase im Volanesorsenarm im Vergleich zum Placeboarm (42,4 vs. 3,0 %). Unklar ist, ob Personen, die die Studie abgebrochen hatten, weiter beobachtet wurden. Zudem bleibt fraglich, ob eine unbeabsichtigte Entblindung der Patientinnen und Patienten aufgrund von UE, z. B. Reaktionen an der Injektionsstelle oder schwere Thrombozytopenien, auftraten.

### **Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit**

Auf Basis der vorliegenden Daten ist keine valide Aussage zur relativen Wirksamkeit von Volanesorsen bezüglich patientenrelevanter Endpunkte möglich.

## **4.5 Lebensqualität**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem generischem Lebensqualitätsfragebogen SF-36 erhoben. Es werden die vorliegenden Ergebnisse zum Datenschnitt vom 28.04.2017 auf Basis der FAS-Population berücksichtigt. Diese Population umfasst alle Personen, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten und einen Baselinewert für Triglyzeride hatten (n = 66). Die Erhebung des Endpunktes erfolgte viermal während der Behandlungsphase und einmalig während der Nachbeobachtungsphase von 13 Wochen (siehe Tabelle 9).

Es bleibt unklar, ob die der SF-36 auch weiterhin bei Studienteilnehmenden erfasst wurde, wenn diese die 52-wöchige Behandlungsphase vorzeitig abbrachen. Auf Basis der Rücklaufquoten zu den einzelnen Messzeitpunkten wird davon ausgegangen, dass die Fragebögen von den Patientinnen und Patienten, nach Studienabbruch während der 52-wöchigen Behandlungsphase, nicht mehr ausgefüllt wurden. Bereits zu Baseline lagen nicht von allen Personen in der Studie Daten zum SF-36 vor (Volanesorsenarm: 72,7 %, Placeboarm: 78,8 %). Die Rücklaufquoten bezogen auf die FAS-Population waren zu Baseline und zu Woche 13 akzeptabel. Zu Woche 26 und 52 lag die Rücklaufquote in beiden Studienarmen bei unter 70 % (Woche 26: Volanesorsenarm 57,6 % und Placeboarm 63,6 %; Woche 52: Volanesorsenarm 45,5 % und Placeboarm 54,5 %).

Der Vergleich der Veränderungen zwischen Baseline und Woche 13 zwischen den Studienarmen war für die Summenskalen nicht statistisch signifikant.

Post hoc wertete der pU Responderanalysen für die Summenskalen (MSC und PSC) des SF-36 aus. Aufgrund der geringen Rücklaufquoten zu Woche 26 (Volanesorsen: 19/33 (57,5 %); Placebo: 21/33 (63,6 %)) und Woche 52 (Volanesorsen: 15/33 (45,5 %); Placebo: 18/33 (54,5 %)) in beiden Studienarmen wurden diese Ergebnisse nicht berichtet. Im Ergebnis zeigten sich zwischen den Studienarmen bezogen auf MCS und PCS keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird als hoch eingestuft. Unklar ist, ob Personen, die die Studie abgebrochen hatten, weiter beobachtet wurden. Zudem bleibt fraglich, ob eine unbeabsichtigte Entblindung der Patientinnen und Patienten aufgrund von UE, z. B. Reaktionen an der Injektionsstelle oder schwere Thrombozytopenien, auftraten. Dies ist relevant für patientenberichtete Endpunkte. Im Volanesorsenarm brachen 42,4 % der Studienteilnehmenden vorzeitig die Behandlungsphase ab, im Placeboarm dagegen nur 3,0 %. Dies resultiert in einer niedrigeren medianen Behandlungsdauer (min; max) zwischen den Behandlungsgruppen (Placebo: 358 Tage (163; 379) vs. Volanesorsen: 346 Tage (57; 372)).

#### **Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität**

Auf Basis der vorliegenden Daten ist keine valide Aussage zur relativen Wirksamkeit von Volanesorsen bezüglich der Lebensqualität möglich.

## **4.6 Sicherheit**

Für die Endpunktkategorie Sicherheit werden die vorliegenden Ergebnisse zum Datenschnitt vom 28.04.2017 auf Basis der Sicherheitspopulation (n = 66) berücksichtigt. Die Erfassung unerwünschter und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) beginnt mit dem Eintritt in die Studie (Unterzeichnung Informed Consent) und endet mit der anschließenden Nachbeobachtungsphase (Woche 65) oder mit der Behandlungsphase zu Woche 52, wenn die Studienteilnehmenden direkt in die Extensionsstudie APPROACH OLE wechseln. Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erfasst, traten aber innerhalb der Studie nicht auf.

Die Behandlungsdauer, definiert als letztes Dosisdatum minus erstes Dosisdatum plus 1, unterschied sich im Median (min; max) zwischen den beiden Studienarmen (Placebo: 358 Tage (163; 379) vs. Volanesorsen: 346 Tage (57; 372)). Die Mehrzahl der Studienteilnehmenden erhielt in beiden Studienarmen zwischen 26 und 51 Injektionen. Demgegenüber erhielten im Placeboarm mehr Personen mehr als 51 Injektionen als im Volanesorsenarm (39,4 vs. 6,1 %). Dosisanpassungen bzw. -reduzierungen wurden ausschließlich im Volanesorsenarm beobachtet (10 von 33 Personen) und fanden alle zwischen Woche 26 und 46 statt. Die mediane Zeit (min; max) von der ersten Dosis bis zur ersten Dosisanpassung lag bei 257 Tagen (227; 299) im Volanesorsenarm, während im Placeboarm keine Dosisanpassung erfolgte. Dosisunterbrechungen und -pausen wurden im Volanesorsenarm bei 11 Personen (33 %) und im Placeboarm bei 6 Personen (18 %) berichtet.

Von Seiten des pU wurden keine Beobachtungszeit-adjustierten Effektschätzer geliefert, um eine valide Aussage zu den Ergebnissen treffen zu können. Zudem fehlen Angaben über die tatsächliche Beobachtungszeit der Personen in der Studie.

Unter Volanesorsen und Placebo entwickelten vergleichbar viele Personen während der 52-wöchigen Behandlungswoche ein UE (97,0 vs. 93,9 %). Es gab insgesamt 9 Personen (27,3 %) im Volanesorsenarm, bei denen UE zum Therapieabbruch führte. Im Placeboarm betraf das keine Person. Gründe für den Abbruch der Studienmedikation im Volanesorsenarm waren: „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (u. a. Fatigue, Schüttelfrost (3 Personen)), Thrombozytenzahl vermindert (3 Personen), Thrombozytopenie (2 Personen), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Erythema, Hyperhidrosis (2 Personen)). Im Placeboarm traten keine Therapieabbrüche aufgrund von UE auf.

Numerisch traten am häufigsten (> 50 %) UE jedweden Schweregrades bezogen auf die Systemorganklasse im Volanesorsenarm auf: „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (Volanesorsen: 87,9 % vs. Placebo: 45,5 %), „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ (Volanesorsen: 54,5 % vs. Placebo: 45,5 %) und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (Volanesorsen: 54,5 % vs. Placebo: 18,2 %). Numerisch häufiger wurden dabei unter Volanesorsen u. a. ein Erythem an der Injektionsstelle (Volanesorsen: 75,8 % vs. Placebo: 3,0 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (Volanesorsen: 45,5 % vs. Placebo: 9,1 %), Abdominalschmerzen (Volanesorsen: 21,2 % vs. Placebo: 27,3 %) und Erythem (Volanesorsen: 18,2 % vs. Placebo: 9,1 %) berichtet. Einzig bei der Systemorganklasse „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (Volanesorsen: 21,2 % vs. Placebo: 27,3%) traten numerisch mehr Ereignisse im Placeboarm auf.

Bezogen auf die Systemorganklasse traten UE vom Schweregrad  $\geq 3$  im Volanesorsenarm am häufigsten im Bereich „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ auf (Volanesorsen: 6,1 % vs. Placebo: 0 %), während „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ numerisch häufiger im Placeboarm auftraten (Volanesorsen: 3,0 % vs. Placebo: 6,1 %). Das am häufigsten aufgetretene UE vom Schweregrad  $\geq 3$  und SUE bezogen auf Preferred Terms war „Thrombozytopenie“ (Volanesorsen: 6,1 % vs. Placebo: 0 %), das häufigste SUE „Akute Pankreatitis“ (Volanesorsen: 0 % vs. Placebo: 6,1 %).

UE von besonderem Interesse wurden im SAP a priori festgelegt. So wurden zuvor im Studienprotokoll keine UE von besonderem Interesse festgelegt. Gegenüber der ersten SAP-Version (Stand: 12.09.2016) wurden mit der zweiten SAP-Version noch weitere AESI aufgenommen. So wurden im Volanesorsenarm numerisch mehr AESI registriert als im Placeboarm (siehe Tabelle 25). Alle UE von besonderem Interesse traten numerisch häufiger im Volanesorsenarm auf: „Reduktion der Thrombozytenzahl“  $< 50.000/\text{mm}^3$  (9,4 vs. 0 %), „Reduzierung der Thrombozytenzahl auf  $< 25.000/\text{mm}^3$ “ (6,1 vs. 0 %), „Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle“ (60,6 vs. 0 %), „Grippeähnliche Reaktionen“ (6,1 vs. 0 %), „Blutungen“ (48,5 vs. 12,1 %), „Zweimaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von  $< 140.000/\text{mm}^3$  oder einmaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von  $< 100.000/\text{mm}^3$ “ (68,8 vs. 24,2 %). Ausschließlich das AESI „ALT  $> 3$  ULN“ trat in beiden Studienarmen gleichermaßen auf (jeweils 3,0 %).

Das Verzerrungspotential für die Sicherheitsendpunkte wird als hoch eingestuft. Es ist unklar, ob eine unbeabsichtigte Entblindung der Studienteilnehmenden aufgrund von UE, z. B. "Reaktionen an der Injektionsstelle oder schwere Thrombozytopenien, auftraten. Dies ist relevant für patientenberichtete Endpunkte. Darüber hinaus legt der pU keine geeigneten Effektschätzer zur Beurteilung der Sicherheitsendpunkte vor, welche die unterschiedliche Behandlungsdauer in den beiden Studienarmen berücksichtigt. Aus diesem Grund können die UE lediglich deskriptiv dargestellt werden.



### **Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit**

Der pU legt keine geeigneten Effektschätzer zu Beurteilung der Sicherheitsendpunkte vor, welche die unterschiedliche Behandlungsdauer in den beiden Studienarmen berücksichtigt. Aus diesem Grund können die UE lediglich deskriptiv dargestellt werden. Das Verzerrungspotential der Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ ist hoch.

## **5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Behandlung mit Volanesorsen darf nur von Ärztinnen und Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit familiärem Chylomikronämie-Syndrom (FCS) verfügen.

## 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Volanesorsen ist gemäß Fachinformation zugelassen für die unterstützende Behandlung neben einer Diät bei erwachsenen Patienten mit genetisch bestätigtem Familiären Chylomikronämie-Syndrom (FCS) und einem hohen Risiko für Pankreatitis, bei denen das Ansprechen auf eine Diät und eine triglyceridsenkende Therapie unzureichend war [2]. Die Nutzenbewertung von Volanesorsen basiert auf der zulassungsbegründenden APPROACH-Studie (CS6). Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelt-verblindete, multizentrische, placebokontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppen-Design mit einer bis zu 8 Wochen andauernden Screeningphase (Run-in-Phase), einer Behandlungsphase von 52 Wochen und einer sich anschließenden Nachbeobachtungsphase von 13 Wochen oder dem Wechsel in die offene, einarmige Langzeitstudie APPROACH OLE (CS7) mit bis zu einem Jahr Behandlung.

Die Ergebnisse der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Volanesorsen ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 26: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der APPROACH-Studie

Endpunkt	Ergebnis		Effekt
	Volanesorsen (N = 33)	Placebo (N = 33)	
<b>Morbidität: Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden<sup>1)</sup></b>			
n	1 (3,0)	3 (9,1)	↔
MW (SD)	0,09 (0,53)	0,11 (0,39)	
Median (min; max)	0,00 (0,00; 3,02)	0,00 (0,00; 1,86)	
<b>Morbidität: Veränderung des Gesundheitszustands anhand der EQ-5D-VAS<sup>2)</sup></b>			
Baseline			↔
n	24	26	
MW (SD)	87,75 (10,45)	88,12 (8,40)	
Vergleich der Veränderung von Woche 13 zu Baseline			↔
LS-Mean [95%-KI]	-4,03 [-11,65; 3,59]		
p-Wert	0,2920		
<b>Lebensqualität: Veränderung der Lebensqualität anhand des SF-36<sup>3)4)</sup></b>			
Baseline – Körperliche Summenskala (PCS)			↔
n	24	26	
MW (SD)	54,20 (7,25)	54,12 (4,89)	
Vergleich der Veränderung von Woche 13 zu Baseline – Körperliche Summenskala (PCS)			↔
LS-Mean [95%-KI]	-0,66 [-4,40; 3,08]		
p-Wert	0,7231		
Baseline – Psychische Summenskala (MCS)			↔
n	24	26	
MW (SD)	51,99 (10,32)	53,58 (6,00)	
Vergleich der Veränderung von Woche 13 zu Baseline – Psychische Summenskala (MCS)			↔
LS-Mean [95%-KI]	-1,62 [-6,97; 3,73]		
p-Wert	0,5449		

Endpunkt	Ergebnis		Effekt
	Volanesorsen (N = 33)	Placebo (N = 33)	
<b>Lebensqualität: Responderanalysen des SF-36<sup>5)</sup></b>			
Körperliche Summenskala (MID ≥ 5), n/N (%)	4/24 (16,7)	1/25 (4,0)	↔
OR [95%-KI] p-Wert	4,44 [0,39; 51,17] 0,2320		
Psychische Summenskala (MID ≥ 5), n/N (%)	4/24 (16,7)	4/25 (16,0)	↔
OR [95%-KI] p-Wert	0,39 [0,05; 3,06] 0,3689		
<b>Sicherheit<sup>6)7)</sup></b>			
Unerwünschte Ereignisse, n (%)	32 (97)	31 (93,9)	n.b.
Schwere unerwünschte Ereignisse, n (%)	5 (15,2)	3 (9,1)	n.b.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	7 (21,2)	5 (15,2)	n.b.
<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, n (%)</i>			
Reduktion der Thrombozytenzahl < 50.000/mm <sup>3</sup> im Zusammenhang mit schweren Blutungen oder klinisch relevanten nicht-schweren Blutungen <sup>8)</sup>	3 (9,4)	0	n.b.
Reduzierung der Thrombozytenzahl auf < 25.000/mm <sup>3</sup> , unabhängig vom Blutungsstatus	2 (6,1)	0	n.b.
Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle <sup>9)</sup>	20 (60,6)	0	n.b.
Grippeähnliche Reaktionen <sup>10)</sup>	2 (6,1)	0	n.b.
Blutungen <sup>11)</sup>	16 (48,5)	4 (12,1)	n.b.
Zweimaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von < 140.000/mm <sup>3</sup> oder einmaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von < 100.000/mm <sup>3</sup> <sup>12)</sup>	22 (68,8)	8 (24,2)	n.b.
ALT > 3 ULN	1 (3,0)	1 (3,0)	n.b.

<sup>1)</sup> Ein valider statistischer Vergleich zwischen den beiden Studienarmen wurde vom pU nicht vorgelegt. Der vom pU vorgelegte Vergleich auf Basis eines Zwei-Stichproben-T-Test wird als nicht adäquat angesehen, da bei den vorliegenden Daten nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann. Aufgrund der geringen Fallzahl sind allerdings ohnehin keine aussagekräftigen Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen möglich. Darüber hinaus wurde von Seite des pU nicht berichtet, wie wahrscheinliche oder mögliche Pankreatitiden in der Analyse berücksichtigt wurden.

<sup>2)</sup> Die Rücklaufquote zu Woche 26 und 52 lag in beiden Studienarmen bei unter 70 % (Woche 26: Volanesorsenarm 57,6 % und Placeboarm 60,1 %; Woche 52: Volanesorsenarm 42,4 % und Placeboarm 54,5 %). Es bleibt unklar, ob die EQ-5D-VAS auch weiterhin bei Studienteilnehmenden erfasst wurde, wenn diese die 52-wöchige Behandlungsphase vorzeitig abbrachen. Zudem bleibt fraglich, ob eine unbeabsichtigte Entblindung der Patienten aufgrund von UE, z. B. Reaktionen an der Injektionsstelle oder schwere Thrombozytopenien auftraten.

<sup>3)</sup> Die Rücklaufquote zu Woche 26 und 52 lag in beiden Studienarmen bei unter 70 % (Woche 26: Volanesorsenarm 57,6 % und Placeboarm 63,6 %; Woche 52: Volanesorsenarm 45,5 % und Placeboarm 54,5 %).

<sup>4)</sup> Auf eine Darstellung der Ergebnisse der 8 Domänen des SF-36 (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, emotionale Rollenfunktion, Vitalität, psychisches Wohlbefinden, soziale Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung) zu Woche 13 wird verzichtet, da die Mittelwertdifferenzen der Veränderungen von Baseline zu Woche 13 zwischen den Studienarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich waren (siehe Tabelle 18).

<sup>5)</sup> Post-hoc-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 Baselinewert als Kovariate enthält. Abweichend davon wurde bei Vierfeldertafeln mit Nullzellen ein nicht-adjustiertes OR berechnet, wobei dazu der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zelloberhäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert wurde.

<sup>6)</sup> Für die Endpunktkategorie Sicherheit werden die vorliegenden Ergebnisse zum Datenschnitt vom 28.04.2017 auf Basis der Sicherheitspopulation (n = 66) berücksichtigt. Todesfälle wurden als Sicherheitsendpunkt erhoben. Während der APPROACH-Studie traten keine Todesfälle auf.

<sup>7)</sup> Aufgrund von Unterschieden in der medianen Behandlungsdauer (min; max) in der 52-wöchigen Behandlungsphase zwischen den Behandlungsgruppen: (Placebo: 358 Tage (163; 379) vs. Volanesorsen: 346 Tage (57; 372)) ist die Berechnung eines

nicht für die Behandlungszeit adjustierten Effektschätzers stark verzerrt und wird daher nicht berichtet. Angaben zur Studien- bzw. Beobachtungsdauer für beide Behandlungsgruppen konnten nicht identifiziert werden.

- <sup>8)</sup> Der Endpunkt wurde so als AESI präspezifiziert. Im Studienbericht wird berichtet, dass 3 Personen eine Reduktion der Thrombozytenzahl  $< 50.000/\text{mm}^3$  hatten, schwere Blutungen traten aber nicht auf. In den Studienunterlagen wird ausschließlich von einer Person berichtet, die gleichzeitig ein leichtes Blutungsereignis hatte.
- <sup>9)</sup> Das AESI war definiert als Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle, die am Tag der Injektion beginnen und mindestens 2 Tage andauern (d. h. Ereignisbeginn am Tag der Injektion und Auflösungstag nicht am Tag der Injektion oder am Tag nach der Injektion). Ereignisse mit Anfangsdatum am Tag der Injektion und fehlendem Auflösungstag werden ebenfalls berücksichtigt. Folgende Preferred Terms wurden berücksichtigt: Erythem, Schwellung der Injektionsstelle, Pruritus, Injektionsschmerzen, Empfindlichkeit der Injektionsstelle.
- <sup>10)</sup> Definiert als entweder (A) grippeähnliche Erkrankung oder (B) Pyrexie oder Hitzegefühl oder erhöhte Körpertemperatur, plus mindestens 2 der folgenden Punkte: Schüttelfrost, Myalgie, Arthralgie beginnend am Tag der Injektion oder am nächsten Tag. Beide Ereignisse waren mild. Es erfolgten keine Maßnahmen mit der Studienmedikation.
- <sup>11)</sup> Blutungen wurden erfasst als Blutungen (SMQ) gemäß MedDRA (Version 19.1): 45 Blutungsereignisse wurden bei 16 Personen (49 %) in der Volanesorsengruppe und 5 Blutungsereignisse bei 4 Personen (12 %) in der Placebogruppe gemeldet. Insgesamt wurden 20 (40 %) der 50 Blutungsereignisse an der Injektionsstelle gemeldet. Es wurden keine starken oder schweren Blutungen beobachtet, alle UE, die im Zusammenhang mit Blutungen verzeichnet wurden, waren von leichter Ausprägung. Die am häufigsten berichteten Blutungen in der Volanesorsengruppe (ohne die Ereignisse an der Injektionsstelle und Laboranomalien) waren Epistaxis bei 5 Personen (15 %) und Petechien bei 4 Personen (12 %); keine der Personen in der Placebogruppe erlebte diese Ereignisse. Das einzige andere tatsächliche Blutungsereignis, das bei mehr als einer Person in der Volanesorsengruppe gemeldet wurde, war eine Vaginalblutung bei 2 Personen (6 %). Alle aufgetretenen Blutungen wurden als mild eingestuft.
- <sup>12)</sup> Angaben finden sich ausschließlich im Dossier (Modul 4).

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; ALT: Alanin-Aminotransferase; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Kleinste-Quadrate-Methode; n.b.: nicht bestimmbar; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MID: Minimal Important Difference; MW: Mittelwert; OR: Odds Ratio; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey (Fragebogen); SMQ: Standardised MedDRA Query; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; ULN: Obere Grenze des Normalwertes.

## Referenzen

1. **Akcea Therapeutics Germany.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Volanesorsen (Waylivra); Modul 4 A; Familiäres Chylomikronämiesyndrom; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 12.08.2019.
2. **Akcea Therapeutics Ireland.** Waylivra 285 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 03.05.2019. [Zugriff: 19.10.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. **Brahm AJ, Hegele RA.** Chylomicronaemia: current diagnosis and future therapies. *Nature Reviews Endocrinology* 2015;11(6):352-362.
4. **European Medicines Agency (EMA).** Waylivra: International non-proprietary name: volanesorsen; European public assessment report EMEA/H/C/004538/0000 [online]. 28.02.2019. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 14.08.2019]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/waylivra-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/waylivra-epar-public-assessment-report_en.pdf).
5. **European Medicines Agency (EMA).** Waylivra: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR product information) [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2019. [Zugriff: 23.10.2019]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/waylivra-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/waylivra-epar-product-information_de.pdf).
6. **Gaudet D, de Wal J, Tremblay K, Déry S, van Deventer S, Freidig A, et al.** Review of the clinical development of alipogene tiparvovec gene therapy for lipoprotein lipase deficiency. *Atheroscler Suppl* 2010;11(1):55-60.
7. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Allgemeine Methoden; Vers. 5.0 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2017. [Zugriff: 10.10.2019]. URL: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf).
8. **Jensen MP.** The validity and reliability of pain measures in adults with cancer. *J Pain* 2003;4(1):2-21.
9. **Kassner U, Dippel M, Steinhagen-Thiessen E.** Schwere Hypertriglyceridämie. *Der Internist* 2017;58(8):866-876.
10. **Maruish ME.** User's manual for the SF-36v2 health survey. 3rd ed. Lincoln: QualityMetric; 2011.
11. **Moulin P, Dufour R, Averna M, Arca M, Cefalù AB, Noto D, et al.** Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis* 2018;275:265-272.
12. **Murphy MJ, Sheng X, MacDonald TM, Wei L.** Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *JAMA Internal Medicine* 2013;173(2):162-164.
13. **Nawaz H, Koutroumpakis E, Easler J, Slivka A, Whitcomb DC, Singh VP, et al.** Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology* 2015;110(10):1497-1503.

14. **Pedersen SB, Langsted A, Nordestgaard BG.** Nonfasting mild-to-moderate hypertriglyceridemia and risk of acute pancreatitis. *JAMA Internal Medicine* 2016;176(12):1834-1842.
15. **Rashid N, Sharma PP, Scott RD, Lin KJ, Toth PP.** Severe hypertriglyceridemia and factors associated with acute pancreatitis in an integrated health care system. *Journal of Clinical Lipidology* 2016;10(4):880-890.
16. **Sandhu S, Al-Sarraf A, Taraboanta C, Frohlich J, Francis GA.** 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* 2011;10(1):157.
17. **Scherer J, Singh V, Pitchumoni CS, Yadav D.** Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2014;48(3):195-203.
18. **Stroes E, Moulin P, Parhofer KG, Rebours V, Löhr JM, Averna M.** Diagnostic algorithm for familial chylomicronemia syndrome. *Atheroscler Suppl* 2017;23:1-7.
19. **Williams L, Rhodes KS, Karmally W, Welstead LA, Alexander L, Sutton L.** Familial chylomicronemia syndrome: bringing to life dietary recommendations throughout the life span. *Journal of Clinical Lipidology* 2018;12(4):908-919.

## Anhang

Bei der Studie APPROACH OLE handelt es sich um eine einarmige, multizentrische Langzeitstudie. Das Ziel dieser Studie bestand darin, die Sicherheit und Wirksamkeit von Volanesorsen als Langzeitbehandlung bei Patientinnen und Patienten mit FCS zu bewerten (nähere Informationen zur Studiencharakteristik siehe Tabelle 27). Die Studie APPROACH OLE wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da es sich um eine unkontrollierte Studie handelt und somit von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen werden kann. Darüber hinaus wurden in die Studie sowohl behandlungsnaive als auch mit Volanesorsen vorbehandelte Personen eingeschlossen. Zum Datenschnitt am 20.06.2018 waren insgesamt 68 Personen eingeschlossen, davon waren 51 Personen (75 %) behandlungsnaiv und 17 (25 %) mit Volanesorsen aus den Studien APPROACH (n = 14) und COMPASS (n = 3) vorbehandelt (siehe Abbildung 4). Von besonderem Interesse bei der Langzeitbeobachtung sind insbesondere Patientinnen und Patienten aus der Zulassungsstudie APPROACH (CS6), die bereits zuvor mit Volanesorsen behandelt wurden. Das betrifft aus der Zulassungsstudie APPROACH weniger als 50 % der mit Volanesorsen behandelten Personen (14 von 33 eingeschlossenen Studienteilnehmenden (42,5 %) im Interventionsarm). Das entspricht in der Langzeitstudie APPROACH OLE einem Anteil von 20,6 % (14 von 68 Personen). Einschlusskriterium für die Studie APPROACH OLE war, dass die mit Volanesorsen vorbehandelten Personen die APPROACH-Studie mit einem akzeptablen Sicherheitsprofil (beurteilt durch Sponsor und ärztliches Prüfpersonal) beendet hatten. Daher ist davon auszugehen, dass insbesondere Personen aus der APPROACH-Studie in die Langzeitstudie APPROACH OLE wechselten, die das Medikament hinreichend vertragen haben. Eine Langzeitnachbeobachtung von Personen, welche Volanesorsen nicht vertragen haben, erfolgte nicht. Es kann daher angezweifelt werden, dass es sich bei dem geringen Patientenanteil in der Langzeitstudie APPROACH OLE um ein repräsentatives Patientenkollektiv im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt. Die externe Validität der Studie ist damit eingeschränkt. Patientinnen und Patienten aus dem Placeboarm der APPROACH-Studie konnten ebenfalls in die Studie APPROACH OLE eingeschlossen werden und wurden dann ebenfalls mit Volanesorsen behandelt. Dadurch ermöglicht die Studie APPROACH OLE keinen validen Vergleich der ursprünglich in die APPROACH-Studie randomisierten Gruppen.

### Charakterisierung der Studie APPROACH OLE

Tabelle 27: Charakterisierung Studie APPROACH OLE

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design</b>	<p>Die Studie APPROACH OLE ist eine einarmige, offene Phase-III-Extensionsstudie deren Patientenkollektiv wie folgt zusammensetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gruppe 1: Patientinnen und Patienten aus der APPROACH-Studie (CS6)</li> <li>• Gruppe 2: Patientinnen und Patienten aus der COMPASS-Studie (CS16)</li> <li>• Gruppe 3: FCS-Patientinnen und -Patienten, die nicht in die Studien APPROACH (CS6) und COMPASS (CS16) eingeschlossen wurden</li> </ul> <p>Der Einschluss in die Studie APPROACH OLE aus den Gruppen 1 und 2 erfolgte nachdem die Patientinnen und Patienten die Studien APPROACH und COMPASS beendet hatten und wenn diese die Einschlusskriterien innerhalb einer Frist von 2 Wochen erfüllten. Der Einschluss in die Studie APPROACH OLE aus Gruppe 3 erfolgte im Rahmen einer bis zu 8 Wochen andauernden Screeningphase (Run-in-Phase), inklusive einer mindestens 6-wöchigen Diät-Stabilisierungsphase (inkl. Vermeidung von Alkohol).</p>



Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Diese Studie bestand aus einer höchstens 2 Wochen (Gruppen 1 und 2) bzw. höchstens 8 Wochen (Gruppe 3) dauernden Phase des Screenings und der Qualifikation sowie einer sich daran anschließenden Behandlungsphase von 52 Wochen. Die Phase des Screenings für die Patientengruppe 3 enthielt außerdem eine mindestens sechswöchige Phase der Diätstabilisierung.</p> <p>Nach Abschluss der Behandlungsphase können die Studienteilnehmenden 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. Personen, die nicht an einem solchen Programm teilnehmen, wechseln in eine Nachbeobachtungsphase mit einer Dauer von 13 Wochen.</p> <p>Das Ziel dieser Studie war es, Langzeitdaten zu Sicherheit und Wirksamkeit zu untersuchen. Ein primärer Endpunkt wurde nicht definiert.</p> <p>Eine Person muss die Studienbehandlung dauerhaft abbrechen, wenn folgende Gründe auftreten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwangerschaft</li> <li>• Einwilligung zurückgezogen</li> <li>• Auftreten von UE, welche eine dauerhafte Einstellung der Studienbehandlung erfordern</li> <li>• Bei Laborauffälligkeiten, die die Stoppkriterien erfüllen (siehe Tabelle 4)</li> </ul>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <p>(1) Für Gruppen 1 und 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientinnen und Patienten haben die Studien APPROACH und COMPASS mit einem akzeptablen Sicherheitsprofil (beurteilt durch Sponsor und ärztliches Prüfpersonal) beendet.</li> </ul> <p>(2) Für Gruppen 2 und 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankengeschichte einer Chylomikronämie nachgewiesen durch die Dokumentation eines trüben Serums (cremige oberste Schicht nach Ultrazentrifugation der Nüchtern-Blutprobe) oder Dokumentation eines Nüchtern-Triglyzeridwertes von <math>\geq 880</math> mg/dl (10 mmol/l).</li> <li>• Diagnose einer FCS durch Dokumentation mittels Bestätigung einer bekannten Loss-of-function-Mutation (homozygot, compound heterozygot oder doppelt heterozygot) von Typ-1-auslösenden Genen (wie LPL, APOC2, GHIHBP1 oder LMF1).</li> </ul> <p>(3) Für Gruppe 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nüchtern-Triglyzeridwerte von <math>\geq 750</math> mg/dl (8,4 mmol/l) beim Screening der COMPASS-Studie.</li> </ul> <p>(4) Für Gruppe 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nüchtern-Triglyzeridwerte von <math>\geq 750</math> mg/dl (8,4 mmol/l) beim Screening.</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auftreten eines neuen Zustands oder Verschlimmerung eines bereits bestehenden Zustands, der nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals die Patientin / den Patienten ungeeignet für die Studienteilnahme gemacht hätte oder der die Studienteilnahme oder den Studienabschluss der Patientin / des Patienten behindert hätten.</li> <li>• 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 <math>\leq 20</math> g Fett pro Tag während der Studie; kein Alkoholkonsum).</li> </ul> <p>Für Gruppe 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausschlusskriterien entsprechen der der APPROACH-Studie</li> </ul>
<b>Intervention und Zahl der Patienten</b>	<p>Screening: k.A.</p> <p>Eingeschlossene Personen (Datenschnitt vom 06.01.2017): 29</p> <p>Eingeschlossene Personen (Datenschnitt vom 20.06.2018): 68</p>

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p>Die Studie wurde an 19 Zentren (USA: 5; Spanien: 3; Vereinigtes Königreich: 3; Kanada: 4; Frankreich: 1; Italien: 1; Niederlande: 1; Südafrika: 1) durchgeführt.</p> <p>Zeitraum der Studie: Die Studie bestand aus einer 52-wöchigen Behandlungsphase und einer Nachbeobachtungsphase von 13 Wochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste/r Patient/in gescreent: k.A.</li> <li>• Erste/r Patient/in eingeschlossen: 23.12.2015</li> <li>• Erste Dosierung der/des ersten Patientin/Patienten: k.A.</li> <li>• Letzte/r Patient/in eingeschlossen: k.A.</li> <li>• Letzte Dosierung der/des letzten Patientin/Patienten: k.A.</li> <li>• Letzte/r Patient/in, letzte Visite (Studienende): k.A.</li> <li>• 1. Datenschnitt: 06.01.2017 (Studienbericht: 02.06.2017; Studienbericht Addendum 1: 17.08.2017)</li> <li>• 2. Datenschnitt: 20.06.2018</li> </ul>
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p>Es erfolgte keine Differenzierung nach primären, sekundären und explorativen Endpunkten.</p> <p><b>Wirksamkeitsendpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prozentuale und absolute Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte im Vergleich zu Baseline.</li> <li>• Häufigkeit und Schwere patientenberichteter abdominaler Schmerzen während der Behandlungsphase.</li> <li>• Prozentuale Veränderung und Veränderung weiterer Nüchtern-Lipidwerte im Vergleich zu Baseline, darunter Gesamtcholesterin, non-HDL-C, apoB, HDL-C, apoA-1, VLDL-C, LDL-C.</li> <li>• Prozentuale Veränderung des Gesamt-ApoC-III im Vergleich zu Baseline.</li> <li>• EQ-5D und SF-36.</li> <li>• Ereignisrate unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden.</li> <li>• Andere Symptome: eruptive Xanthome, retinale Lipämien.</li> </ul> <p><b>Scherheitsendpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse inklusive Ereignisrate akuter Pankreatitiden und MACE</li> <li>• Vitalparameter und Gewicht</li> <li>• Körperliche Untersuchungen</li> <li>• Klinische Labortests</li> <li>• Echokardiographie</li> <li>• Echokardiogramm</li> <li>• Verwendung von Begleitmedikamenten</li> <li>• MRT</li> </ul> <p><b>AESI gemäß SAP-Version 2.0 (03.02.2017)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduktion der Thrombozytenzahl <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduktion der Thrombozytenzahl auf <math>&lt; 50.000/\text{mm}^3</math> im Zusammenhang mit schweren Blutungen oder klinisch relevanten nicht-schweren Blutungen</li> <li>○ Reduzierung der Thrombozytenzahl auf <math>&lt; 25.000/\text{mm}^3</math>, unabhängig vom Blutungsstatus</li> </ul> </li> <li>• Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle* <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Erythem (PT)</li> <li>○ Schwellung der Injektionsstelle (PT)</li> <li>○ Pruritus (PT)</li> <li>○ Injektionsschmerzen (PT)</li> <li>○ Empfindlichkeit der Injektionsstelle (PT)</li> </ul> </li> <li>• Grippeähnliche Reaktionen*</li> <li>• Blutungen*</li> <li>• Zweimaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von <math>&lt; 140.000/\text{mm}^3</math> oder einmaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von <math>&lt; 100.000/\text{mm}^3</math>*</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALT &gt; 3 ULN*</li> </ul> <p>* Endpunkte nicht als AESI definiert, sondern als "Other Events of Interest".</p>
Subgruppenanalysen	Es waren keine Subgruppenanalysen a priori geplant.

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; ALT: Alanin-Aminotransferase; APOC2: Apolipoprotein C2; EQ-5D: EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen; FCS: Familiäres Chylomikronämie-Syndrom; GHIHBP1: Glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1; k.A.: keine Angaben; LDL-C: Low-density Lipoprotein; LMF1: Lipase maturation factor 1; LPL: Lipoproteinlipase; MACE: Schwere kardiale Komplikationen; PT: Preferred Term; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey (Fragebogen); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; ULN: Obere Grenze des Normalwertes.

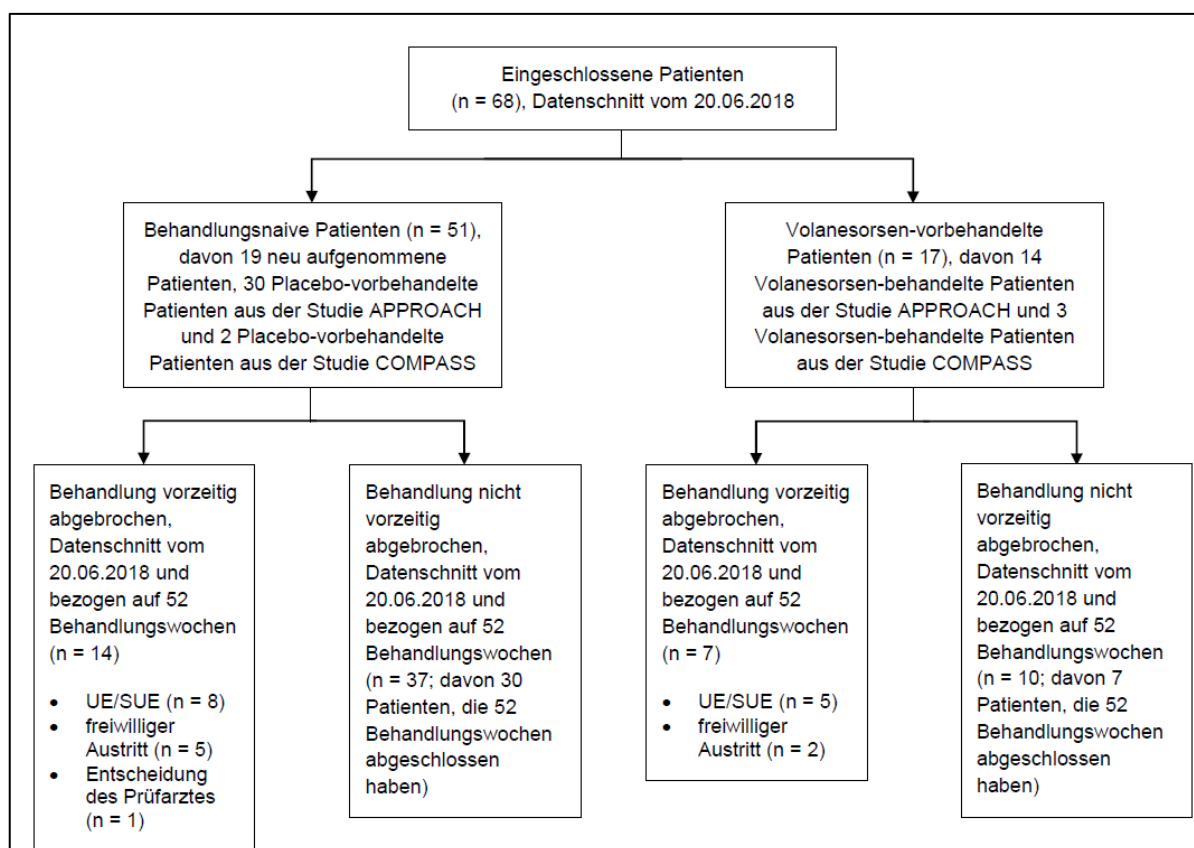


Abbildung 4: Patientenfluss der Studie APPROACH OLE zum Datenschnitt 20.06.2018 gemäß CONSORT [1]

Tabelle 28: Charakterisierung der Intervention in der Studie APPROACH OLE

Intervention		
<b>Wirkstoff:</b> Volanesorsen <sup>1)</sup>		
<b>Volumen/Formulation:</b> 1,5 ml in einer vorgefüllten Glasspritze		
<b>Dosis:</b> 300 mg/wöchentlich 285 mg Volanesorsen (Fertigspritze à 1,5 ml 200 mg/ml Volanesorsen-Natrium) entsprechen 300 mg Volanesorsen-Natrium		
<b>Darreichungsform:</b> subkutane Injektion		
+ Einhaltung einer Diät und Vermeidung von Alkohol		
Wenn eines der nachfolgend beschriebenen Stoppkriterien erfüllt ist, wird die aktuelle Dosierung unterbrochen oder dauerhaft abgebrochen (Patient/in wird dann von der weiteren Behandlung der Studie ausgeschlossen).		
<u>Stoppkriterien für Leberwertfunktion</u>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALT oder AST &gt; 8 x ULN,</li> <li>• ALT oder AST &gt; 5 x ULN (≥ 2 Wochen),</li> <li>• ALT oder AST &gt; 3 x ULN (oder größer 2 x Baselinewert oder 3 x ULN, wenn der Baselinewert &gt; ULN war) und Gesamt-Bilirubin &gt; 2 x ULN oder INR &gt; 1,5),</li> <li>• ALT oder AST &gt; 3 x ULN (oder größer 2 x Baselinewert oder 3 x ULN, wenn der Baselinewert &gt; ULN war) und wenn und das neue Erscheinungsbild (d. h. der Beginn fällt mit den Veränderungen der hepatischen Enzyme zusammen) von Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen oder Empfindlichkeit im rechten oberen Quadranten, Fieber, Ausschlag oder Eosinophilie (&gt; ULN), die nach Ansicht des Prüfpersonals möglicherweise mit einer Leberentzündung zusammenhängen.</li> </ul>		
<u>Stoppkriterien für Nierenfunktion (bei einer anhaltenden Erhöhung, die über einen Zeitraum von 2 Wochen beobachtet wird)</u>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serumkreatinin-Anstieg, der alle folgenden Kriterien erfüllt: ≥ 0,3 mg/dl (26,5 µmol/l) und ≥ 40 % über den Baseline Kreatininwerten und &gt; ULN</li> <li>• Proteinurie, Teststreifen 2 + (bestätigt durch einen erneuten Teststreifen und dann weiter bestätigt durch eine quantitative Gesamtharn-Proteinmessung von &gt; 1,0 g / 24 Stunden)</li> <li>• Geschätzte Kreatinin-Clearance, berechnet nach der Formel von Cockcroft und Gault ≤ 40 ml/min, was durch eine 24-stündige Urinsammlung bestätigt wurde.</li> </ul>		
<u>Stoppkriterien für Thrombozytenzahl</u>		
Thrombozytenzahl	Dosisanpassung	Monitoring
Normbereich > 140.000/mm <sup>3</sup>	Keine Maßnahme	Alle 2 Wochen
100.000–140.000/mm <sup>3</sup>	Keine Maßnahme	Jede Woche bis zur Stabilisierung <sup>2)</sup>
75.000–100.000/mm <sup>3</sup>	Dauerhafte Reduzierung der Dosisfrequenz auf 300 mg alle 2 Wochen oder Reduzierung der Dosis auf 150 mg pro Woche	Jede Woche
50.000–75.000/mm <sup>3</sup>	Wenn die Dosisfrequenz bereits auf 300 mg alle 2 Wochen oder Reduzierung der Dosis auf 150 mg pro Woche angepasst wurde, sollte die Studienmedikation abgebrochen werden. Ansonsten sollte die Einnahme der Studienmedikation pausiert werden. Wenn die Thrombozytenzahl auf > 100.000/mm <sup>3</sup> zurückgeht, sollte die Dosis mit einer Dosisfrequenz von 300 mg alle 2 Wochen oder 150 mg pro	Alle 2–3 Tage, bis 2 aufeinanderfolgende Werte eine Verbesserung zeigen. Erwägung für Beendigung der Gabe von Thrombozytenhemmern / NSAIDs / Antikoagulanzen.

<b>Intervention</b>		
	Woche <u>nur mit Genehmigung des Sponsor</u> neu erwogen werden.	
25.000–50.000/mm <sup>3</sup> oder eine Abnahmerate von $\geq 50\%$ zwischen zwei aufeinanderfolgenden Messungen, unabhängig vom Blutplättchenspiegel.	Studienmedikament dauerhaft einstellen.	Alle 2–3 Tage, bis 2 aufeinanderfolgende Werte eine Verbesserung zeigen. Einstellung der Gabe von Thrombozytenhemmern / NSAIDs / Antikoagulantien solange Thrombozytenzahl $< 50.000/\text{mm}^3$ , wenn möglich.
$< 25.000/\text{mm}^3$	Studienmedikament dauerhaft einstellen.	Täglich, bis 2 aufeinanderfolgende Werte eine Verbesserung anzeigen; dann alle 2–3 Tage, bis Thrombozytenzahl stabil ist. Gabe von Steroiden empfohlen <sup>3)</sup> . Berücksichtigung der Notwendigkeit eines Krankenhausaufenthaltes und einer Überweisung an einen Hämatologen. Einstellung der Gabe von Thrombozytenhemmern / NSAIDs / Antikoagulantien solange Thrombozytenzahl $< 50.000/\text{mm}^3$ , wenn möglich.
<b>Nicht erlaubte Begleitmedikation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es dürfen keine lipidsenkenden Therapien (z. B. Fibrate, Niacin, Fischöl oder andere Produkte, die Omega-3-Fettsäuren enthalten (einschließlich OTC-Präparate)), GLP-1-Agonisten, Glybera oder systemische Kortikosteroide nach dem Screening gestartet oder angepasst werden. Die Dosierungen vorhandener oraler Antidiabetika, oraler Verhütungsmittel, Hormonersatztherapien, Gerinnungshemmer oder von Medikamenten oder Nahrungsergänzungsmitteln mit potentiell lipidverändernder Wirkung sollten nicht angepasst werden.</li> <li>• Studienpatienten ist es verboten, während der Studie andere experimentelle Wirkstoffe zu erhalten. Dazu gehören auch vermarktete Wirkstoffe in experimentellen Dosierungen, die zur Behandlung der Hypertriglyceridämie getestet werden. Die Patienten sollten sich vor der Einleitung neuer Medikamente, einschließlich rezeptfreier oder pflanzlicher Präparate oder anderer nichtmedikamentöser Therapien, mit dem Standortprüfer oder dem Beauftragten beraten.</li> </ul> <b>Erlaubte Begleitmedikation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle vom ärztlichen Prüfpersonal für notwendig erachteten Medikamente sind erlaubt, mit Ausnahme derjenigen, die in der verbotenen Begleittherapie aufgeführt sind.</li> </ul>		

<sup>1)</sup> Gemäß Fachinformation ist eine Reduktion der Dosierungsfrequenz oder eine temporäre Unterbrechung der Dosierung bei abfallender Thrombozytenzahl empfohlen.

<sup>2)</sup> Mindestens 3 aufeinanderfolgende, wöchentliche Messwerte liegen über  $100.000/\text{mm}^3$  gemessen durch den medizinischen Monitor des Sponsors.

<sup>3)</sup> Eine Verbesserung der Thrombozytenzahl kann durch eine Gabe von Hochdosierten Steroiden beschleunigt werden. Behandlungsleitlinien für immune Thrombozytopenien empfehlen Dexamethason 40 mg täglich für 4 Tage alle 2–4 Wochen für 1–4 Zyklen; Prednis(ol)on 0,5–2 mg/kg/d für 2–4 Wochen, dann ausschleichen; oder Methylprednisolon 30 mg/kg/Tag für 7 Tage (Beachte: Kann die Fortführung von oralen Steroiden nach Methylprednisolon erforderlich machen.)

<sup>4)</sup> Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; GLP-1: Glucagon-like Peptide 1; INR: International Normalized Ratio; LDL-C: Low-density Lipoprotein; NSAIDs: Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs; OTC: Over the Counter; ULN: Obere Grenze des Normalwertes;

## Allgemeine Angaben der Studie APPROACH OLE

Tabelle 29: Allgemeine Angaben der fStudie APPROACH OLE für Personen, welche innerhalb der APPROACH-Studie mit Volanesorsen vorbehandelt wurden (Datenschnitt: 20.06.2018)

APPROACH	Volanesorsen
Vorbehandelte Personen aus der Studie APPROACH	14 (100)
Personen, die die Behandlungsphase von 52 Wochen abgebrochen haben: Einverständniserklärung zurückgezogen Aufgrund von UE/SUE	7 (50,0) 2 (14,3) 5 (35,7)
Personen, die die Behandlungsphase von 52 Wochen beendet haben	6 (42,9)
Personen, die in die Nachbeobachtungsphase von 13 Wochen abbrechen Einverständniserklärung zurückgezogen Andere Gründe	2 (14,3) 1 (7,1) 1 (7,1)
Behandlungsdauer <sup>1)</sup> (in Tagen) n MW (SD) Median (min; max)	14 384 (250) 405 (16; 718)
Anzahl an Injektionen (Dosen), n (%) 1–8 Dosen 9–12 Dosen 13–25 Dosen 26–51 Dosen > 51 Dosen	2 (14,3) 0 5 (35,7) 5 (35,7) 2 (14,3)
Personen mit erster Dosisanpassung alle 2 Wochen, n (%) Aufgrund eines unerwünschten Ereignis Aufgrund von Laborwerten Andere Gründe	11 (78,6) 6 (42,9) 5 (35,7)
Personen mit Dosisunterbrechungen und -pausen, n (%) Aufgrund eines unerwünschten Ereignis Aufgrund von Laborwerten Andere Gründe	9 (64,3) 3 (21,4) 5 (35,7) 2 (14,3)

<sup>1)</sup> Behandlungsdauer = Letztes Dosisdatum minus erstes Dosisdatum + 1.

Abkürzungen: MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

## Soziodemographische und krankheitsbezogene Charakteristika der Studie APPROACH OLE

Tabelle 30: Charakterisierung der Studienpopulation von APPROACH OLE für Personen, welche innerhalb der APPROACH-Studie mit Volanesorsen vorbehandelt wurden (Datenschnitt: 20.06.2018)

APPROACH	Volanesorsen (N = 14)
Alter (Jahre) bei der informierten Einwilligung MW (SD) Median (min; max)	48 (14) 48 (24; 74)
Altersgruppen, n (%) ≤ 65 Jahre ≥ 65 Jahre	12 (85,7) 2 (14,3)
Geschlecht, n (%) männlich weiblich	7 (50,0) 7 (50,0)

<b>APPROACH</b>	<b>Volanesorsen (N = 14)</b>
<i>Ethnie (genetisch), n (%)</i>	
kaukasisch/weiß	11 (78,6)
schwarz oder afroamerikanisch	0
asiatisch	3 (21,4)
Ureinwohner Nordamerikas oder Indigene aus Alaska	0
Indigene aus Hawaii oder Einwohner anderer pazifischer Inseln	0
Andere	0
<i>BMI<sup>1)</sup> (kg/m<sup>2</sup>)</i>	
MW (SD)	23,5 (4,5)
Median (min; max)	23,0 (14,6; 31,2)
<i>Nüchtern-Triglyzeride (mg/dl)</i>	
MW (SD)	1523 (946)
Median (min; max)	1479 (73; 3283)
<i>Gensequenzierung bestätigte Typ 1-Hyperlipoproteinämie-auslösende Genmutationen, n (%)</i>	
ja <sup>2)</sup>	11 (78,6)
LPL	7 (63,6)
APOA5	0
GPIHBP1	3 (27,3)
LMF1	0
APOC2	1 (9,1)
<i>LPL-Aktivität im Post-Heparinplasma ≤ 20 % der normalen Laborwerte, n (%)</i>	
ja	7 (50,0)
nein	4 (28,6)
fehlender Wert	3 (21,4)
FCS-Diagnose vor dem Screening, n (%)	10 (71,4)
Bestätigte Typ-1-Hyperlipoproteinämie-auslösende Funktionsverlust-Genmutationen, n (%)	7 (50,0)
Retinale Lipämie, n (%)	3 (21,4)
Eruptive Xanthome vor dem Screening, n (%)	3 (21,4)
Dokumentierte Diagnose einer akuten Pankreatitis, n (%)	11 (78,6)
Wenn nein, schwere abdominale Schmerzen	1 (33,3)
Diabetes mellitus vom Typ 2, n (%)	3 (21,4)
Vorhergehende Behandlung mit Glybera®, n (%)	1 (7,1)

<sup>1)</sup> Tag 1 der Open-Label-Studie.

<sup>2)</sup> Bezogen auf N (FAS-Population).

Abkürzungen: APOA5: Apolipoprotein A5; APOC2: Apolipoprotein C2; FAS: Full Analysis Set; FCS: Familiäres Chylomikronämie-Syndrom; GPIHBP1: Glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein; LMF1: Lipase maturation factor 1; LPL: Lipoproteinlipase; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.