

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Alirocumab (Praluent<sup>®</sup>)*

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

## **Modul 4D**

*Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie  
(heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder  
gemischter Dyslipidämie*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 31.10.2018

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>12</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>15</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 .....	16
4.2 Methodik .....	30
4.2.1 Fragestellung .....	30
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	34
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	36
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	37
4.2.3.3 Suche in Studienregistern .....	38
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien .....	39
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise .....	40
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	41
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	41
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	42
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika .....	42
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierung .....	43
4.2.5.3 Meta-Analysen .....	60
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	62
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	63
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	68
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	70
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	70
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	70
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	70
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	78
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern .....	81
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	82
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	83
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	83
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	102
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	103
4.3.1.3.1 Ergebnisse klinisch relevanter patientenrelevante Endpunkt aus RCT .....	104
4.3.1.3.1.1 Mortalität - RCT .....	106

4.3.1.3.1.2	Morbidität: Kardiovaskuläre Ereignisse (Einzelkomponenten) – RCT .....	117
4.3.1.3.1.3	Morbidität: Kardiovaskuläre Ereignisse (Kombinationsendpunkte) – RCT .....	138
4.3.1.3.1.4	Morbidität: LDL-C-Reduktion – RCT .....	153
4.3.1.3.1.5	Sicherheit – RCT .....	161
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT .....	199
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalyse zu den Endpunkten der Studie OUTCOMES .....	200
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalyse zu den Endpunkten der Studie COMBO II ...	221
4.3.1.3.2.3	Teilanwendungsgebiet D2: statinintolerante Patienten .....	225
4.3.1.3.2.4	Zusammenfassung zur Heterogenität des Behandlungseffektes in den Studien OUTCOMES und COMBO II .....	232
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	235
4.3.2	Weitere Unterlagen .....	247
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	247
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	247
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....	247
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	248
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	248
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	250
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	251
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	251
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	251
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	252
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	252
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	253
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen .....	253
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	254
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	254
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	254
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	254
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	255
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	255
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	256
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	256
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß .....	257
4.4.2.1	Teilanwendungsgebiet D1: Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt .....	258
4.4.2.2	Teilanwendungsgebiet D2: Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikation nicht infrage kommt .....	269
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	270
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	271

4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	271
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	271
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	271
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	271
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	273
4.7	Referenzliste.....	274
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>279</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>283</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>285</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>		<b>286</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>306</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>337</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Überblick über die zweckmäßige Vergleichstherapie in den Teilanwendungsgebieten.....	31
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	34
Tabelle 4-3: Übersicht der im Dossier aufgeführten Patientencharakteristika zu den RCT OUTCOMES und COMBO II.....	42
Tabelle 4-4: Übersicht der für die Endpunkte der Studie OUTCOMES durchgeführten Subgruppenanalysen.....	65
Tabelle 4-5: Übersicht der für die Endpunkte der Studie COMBO II durchgeführten Subgruppenanalysen.....	67
Tabelle 4-6: Randomisierte kontrollierte Studien des pharmazeutischen Unternehmers im Teilanwendungsgebiet D1.....	71
Tabelle 4-7: Randomisierte kontrollierte Studien des pharmazeutischen Unternehmers im Teilanwendungsgebiet D2.....	75
Tabelle 4-8: Randomisierte kontrollierte Studien des pharmazeutischen Unternehmers im Teilanwendungsgebiet D3.....	76
Tabelle 4-9: Randomisierte kontrollierte Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden.....	77
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-14: Demographische Charakteristika der Studienpopulationen zu Baseline in der Studie OUTCOMES.....	88
Tabelle 4-15: Krankheitsgeschichte & Lipidparameter der Studienpopulationen zu Baseline in der Studie OUTCOMES.....	89
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Hintergrundtherapie der Studienpopulationen in der Studie OUTCOMES.....	91
Tabelle 4-17: Demographische Charakteristika der Studienpopulationen zu Baseline in der Studie COMBO II.....	92
Tabelle 4-18: Krankheitsgeschichte & Lipidparameter der Studienpopulationen zu Baseline in der Studie COMBO II.....	93
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Hintergrundtherapie der Studienpopulationen zu Baseline in der Studie COMBO II.....	94

Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	103
Tabelle 4-22: Operationalisierung von Endpunkten der Kategorie Mortalität .....	106
Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial für Endpunkte der Kategorie „Mortalität“.....	107
Tabelle 4-24: Ergebnisse zu Mortalitätsendpunkten in der ITT-Population.....	108
Tabelle 4-25: Operationalisierung von Endpunkten der Kategorie Morbidität – Kardiovaskuläre Ereignisse (Einzelkomponenten) .....	117
Tabelle 4-26: Verzerrungspotenzial für Endpunkte der Kategorie „Morbidität – Kardiovaskuläre Ereignisse (Einzelkomponenten)“ .....	120
Tabelle 4-27: Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie „Morbidität – Kardiovaskuläre Ereignisse (Einzelkomponenten)“ in der ITT-Population.....	121
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Endpunkten der Kategorie Morbidität – Kardiovaskuläre Ereignisse (Kombinationsendpunkte).....	138
Tabelle 4-29: Verzerrungspotenzial für Endpunkte der Kategorie „Morbidität – Kardiovaskuläre Ereignisse (Kombinationsendpunkte)“ .....	140
Tabelle 4-30: Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie „Morbidität – Kardiovaskuläre Ereignisse (Kombinationsendpunkte)“ in der ITT-Population .....	141
Tabelle 4-31: Operationalisierung von Endpunkten der Kategorie „Morbidität – LDL-C-Reduktion“ .....	153
Tabelle 4-32: Verzerrungspotenzial für Endpunkte der Kategorie „Morbidität – LDL-C-Reduktion“ .....	155
Tabelle 4-33: Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie „Morbidität – Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration“ in der ITT-Population.....	156
Tabelle 4-34: Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie „Morbidität – Anteil der Patienten mit LDL-C-Konzentration < 70 mg/dl“ zu Woche 104 in der ITT-Population.....	159
Tabelle 4-35: Operationalisierung von Endpunkten der Kategorie Sicherheit .....	161
Tabelle 4-36: Verzerrungspotenzial für Endpunkte der Kategorie „Sicherheit – Allgemeine Sicherheitsendpunkte“ .....	166
Tabelle 4-37: Unerwünschte Ereignisse in der Safety-Population.....	167
Tabelle 4-38: Patienten mit unerwünschtem Ereignis differenziert nach Schweregrad .....	168
Tabelle 4-39: Unerwünschte Ereignisse in der Studie OUTCOMES differenziert nach SOC und PT .....	170
Tabelle 4-40: Unerwünschte Ereignisse in der Studie COMBO II differenziert nach SOC und PT .....	172
Tabelle 4-41: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Safety-Population .....	176
Tabelle 4-42: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie OUTCOMES differenziert nach SOC und PT .....	178

Tabelle 4-43: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Studie COMBO II differenziert nach SOC und PT .....	179
Tabelle 4-44: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse in der Safety-Population.....	181
Tabelle 4-45: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse in der Studie OUTCOMES differenziert nach SOC und PT .....	184
Tabelle 4-46: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse in der Studie COMBO II differenziert nach SOC und PT .....	185
Tabelle 4-47: Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge in der Safety-Population .....	187
Tabelle 4-48: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse in der Safety-Population der Studie OUTCOMES.....	189
Tabelle 4-49: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse in der Safety-Population der Studie COMBO II .....	191
Tabelle 4-50: Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse in der Safety-Population .....	194
Tabelle 4-51: Ergebnisse der Interaktionstests für die Subgruppenmerkmale zum primären Endpunkt „Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)“ in der Studie OUTCOMES .....	201
Tabelle 4-52: Ergebnisse der Interaktionstests für die Subgruppenmerkmale weiterer Endpunkte in der Studie OUTCOMES .....	202
Tabelle 4-53: Subgruppeneffekte nach Geschlecht in der Studie OUTCOMES zum CSED	204
Tabelle 4-54: Subgruppeneffekte nach Alter in der Studie OUTCOMES zum CSED.....	206
Tabelle 4-55: Subgruppeneffekte nach Region in der Studie OUTCOMES zum CSED .....	208
Tabelle 4-56: Subgruppeneffekte nach Region in der Studie OUTCOMES zum CSED .....	209
Tabelle 4-57: Subgruppeneffekte nach Region (USA, Nicht-USA) in der Studie OUTCOMES zum CSED.....	212
Tabelle 4-58: Subgruppeneffekte nach Non-HDL-C-Wert zu Baseline in der Studie OUTCOMES zum CSED.....	213
Tabelle 4-59: Subgruppeneffekte nach LDL-C zu Baseline (<100, ≥100 mg/dl) in der Studie OUTCOMES zum CSED.....	214
Tabelle 4-60: Subgruppeneffekte nach LDL-C zu Baseline (<100, ≥100 mg/dl) in der Studie OUTCOMES zum CSED.....	216
Tabelle 4-61: Subgruppeneffekte nach Statindosis zum Zeitpunkt der Randomisierung in der Studie OUTCOMES zum CSED .....	218
Tabelle 4-62: Subgruppeneffekte nach Statindosis zum Zeitpunkt der Randomisierung in der Studie OUTCOMES zum CSED .....	220
Tabelle 4-63: Ergebnisse der Interaktionstests für die Subgruppenmerkmale in der Studie COMBO II.....	222
Tabelle 4-64: Subgruppeneffekte nach Region zum Zeitpunkt der Randomisierung in der Studie COMBO II zu Woche 104 .....	223

Tabelle 4-65: Charakterisierung der lipidmodifizierenden Hintergrundtherapie der statinintoleranten Patienten in der Studie OUTCOMES .....	226
Tabelle 4-66: Teilanwendungsgebiet D2 (statinintolerante Patienten) – Ergebnisse zu Mortalitätsendpunkten in der ITT-Population.....	227
Tabelle 4-67: Teilanwendungsgebiet D2 (statinintolerante Patienten) – Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie „Morbidität – Kardiovaskuläre Ereignisse“ in der ITT-Population.....	228
Tabelle 4-68: Teilanwendungsgebiet D2 (statinintolerante Patienten) – Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie „Morbidität – Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration“ in der ITT-Population .....	230
Tabelle 4-69: Teilanwendungsgebiet D2 (statinintolerante Patienten) – Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie „Sicherheit“ in der Safety-Population.....	231
Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	248
Tabelle 4-71: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	248
Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	249
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	249
Tabelle 4-74: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	250
Tabelle 4-75: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	252
Tabelle 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	252
Tabelle 4-77: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	253
Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	254
Tabelle 4-79: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Alirocumab .....	259
Tabelle 4-80: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	270
Tabelle 4-81: Liste der zur Bewertung des Zusatznutzens eingeschlossenen Studien .....	273
Tabelle 4-82: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE.....	280
Tabelle 4-83: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE .....	281
Tabelle 4-84: Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library.....	282
Tabelle 4-85: Recherche im Studienregister Clinical Trials .....	283
Tabelle 4-86: Recherche im Studienregister EU Clinical Trials.....	283
Tabelle 4-87: Recherche im Studienregister ICTRP .....	284
Tabelle 4-88: Recherche im Studienregister PharmNet.Bund .....	284



Tabelle 4-89: Ausschluss von Studien anhand von Registereinträgen – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	286
Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie OUTCOMES .....	306
Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie COMBO II.....	319
Tabelle 4-92 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OUTCOMES.....	338
Tabelle 4-93 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie COMBO II .....	363

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Relative Risikoreduktion der Inzidenz vaskulärer Ereignisse durch die Senkung von LDL-C durch Statine .....	54
Abbildung 4-2: Relative Risikoreduktion der Inzidenz vaskulärer Ereignisse durch die LDL-C-Senkung durch Statine, Ezetimib, Alirocumab und Evolocumab.....	56
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	79
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	80
Abbildung 4-5: Studiendesign der ODYSSEY OUTCOMES .....	98
Abbildung 4-6: Studiendesign der ODYSSEY COMBO II.....	100
Abbildung 4-7: Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität) in der Gesamtpopulation der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz .....	110
Abbildung 4-8: Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität) in der mST-Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz .....	110
Abbildung 4-9: Zeit bis zum kardiovaskulären Tod in der Gesamtpopulation der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz .....	112
Abbildung 4-10: Zeit bis zum kardiovaskulären Tod in der mST-Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz .....	112
Abbildung 4-11: Zeit bis zum KHK-bedingten Tod in der Gesamtpopulation der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz .....	114
Abbildung 4-12: Zeit bis zum KHK-bedingten Tod in der mST-Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz .....	114
Abbildung 4-13: Zeit bis zum ersten Auftreten eines nicht-tödlichen Myokardinfarkts in der Gesamtpopulation der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz .....	123
Abbildung 4-14: Zeit bis zum ersten Auftreten eines nicht-tödlichen Myokardinfarkts in der mST-Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz .....	123
Abbildung 4-15: Zeit bis zum ersten Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls in der Gesamtpopulation der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz .....	125
Abbildung 4-16: Zeit bis zum ersten Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls in der mST-Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz .....	125
Abbildung 4-17: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris in der Gesamtpopulation der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz .....	127

Abbildung 4-18: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris in der mST-Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz .....	127
Abbildung 4-19: Zeit bis zur ersten Ischämie-bedingten koronaren Revaskularisierung in der Gesamtpopulation der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz .....	129
Abbildung 4-20: Zeit bis zur ersten Ischämie-bedingten koronaren Revaskularisierung in der mST-Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz .....	129
Abbildung 4-21: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz in der Gesamtpopulation der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz .....	131
Abbildung 4-22: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz in der mST-Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz .....	131
Abbildung 4-23: Zeit bis zum ersten venösen thromboembolischen Ereignisses in der Gesamtpopulation der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz .....	133
Abbildung 4-24: Zeit bis zum ersten venösen thromboembolischen Ereignisses in der mST-Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz	133
Abbildung 4-25: Zeit bis zur ersten peripheren arteriellen Verschlusskrankheit in der Gesamtpopulation der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz .....	135
Abbildung 4-26: Zeit bis zur ersten peripheren arteriellen Verschlusskrankheit in der mST-Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz	135
Abbildung 4-27: Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses (MACE) in der Gesamtpopulation der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz .....	143
Abbildung 4-28: Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses (MACE) in der mST-Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz .....	143
Abbildung 4-29: Zeit bis zum ersten Auftreten eines KHK-Ereignisses in der Gesamtpopulation der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz .....	145
Abbildung 4-30: Zeit bis zum ersten Auftreten eines KHK-Ereignisses in der mST-Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz .....	145
Abbildung 4-31: Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren KHK-Ereignisses in der Gesamtpopulation der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz .....	147
Abbildung 4-32: Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren KHK-Ereignisses in der mST-Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz	147

Abbildung 4-33: Zeit bis zum ersten Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses in der Gesamtpopulation der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz .....	149
Abbildung 4-34: Zeit bis zum ersten Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses in der mST-Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz	149
Abbildung 4-35: Zeit bis zum ersten Auftreten von Tod jeglicher Ursache oder nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem ischämischen Schlaganfall in der Gesamtpopulation der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz .....	151
Abbildung 4-36: Zeit bis zur ersten Auftreten von Tod jeglicher Ursache oder nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem ischämischen Schlaganfall in der mST-Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz .....	151
Abbildung 4-37: Patientenfluss in der Studie OUTCOMES gemäß Studienprotokoll.....	318
Abbildung 4-38: Patientenfluss in der Studie COMBO II gemäß Studienprotokoll.....	336

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACS	Akutes Koronarsyndrom ( <i>acute coronary syndrome</i> )
ADA	Anti-Drug-Antikörper
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ApoB	Apolipoprotein B
ATPIII	<i>Adult Treatment Panel</i>
BMI	Body-Mass-Index
CABG	Koronararterielle Bypassoperationen ( <i>coronary artery bypass graft</i> )
CDISC	<i>Clinical Data Interchange Standards Consortium</i>
CEC	<i>Clinical Events Committee</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CPK	Kreatinkinase (Creatin-Phosphokinase)
CSED	Studienende ( <i>Common Study End Date</i> )
CTTC	<i>Cholesterol Treatment Trialist Collaboration</i>
DBP	Diastolischer Blutdruck
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
e-CFR	Elektronischer Patientenprüfbogen ( <i>electronic case report form</i> )
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Zulassungsbehörde ( <i>European Medicines Agency</i> )
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensionen
FDA	Behörde für Lebensmittel- und Arzneimittelüberwachung der Vereinigten Staaten ( <i>Food and Drug Administration</i> )
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HDL-C	<i>High-density-lipoprotein</i> -Cholesterin
HR	Hazard Ratio
hsCRP	Hoch sensitives C-reaktives Protein
ITT	Intention-To-Treat-Population
IVRS	<i>Interactive Voice Response System</i>
IWRS	<i>Interactive Web Response System</i>
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LDL-C	<i>Low-density-lipoprotein</i> -Cholesterin
LMT	Lipidmodifizierende Therapie
Lp(a)	Lipoprotein a

LSM	Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate ( <i>Least Square Mean</i> )
LSMD	Differenz der LSMs
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE	Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse ( <i>Major Adverse Cardiovascular Event</i> )
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung ( <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> )
MI	Myokardinfarkt
mLMT	Maximal tolerierte lipidmodifizierende Therapie (medikamentös und diätetisch)
MMRM	Gemischtes Model mit wiederholten Messungen ( <i>mixed-effect model with repeated measures</i> )
mST	Patienten mit maximaler bzw. maximal tolerierter Statin-Vortherapie
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MTD	Maximal tolerierte Dosis
MW	Mittelwert
NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>
Non-HDL-C	<i>non-high-density-lipoprotein</i> -Cholesterin
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt ( <i>non-ST-segment elevation myocardial infarction</i> )
OD	Odds Ratio
OTC	Freiverkäufliche Arzneimittel ( <i>over the counter</i> )
p.o.	Peroral
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane koronare Interventionen
PK	Pharmakokinetik
PT	Präferierte Bezeichnung ( <i>preferred term</i> )
q2w, q4w	Zweiwöchentlich, Vierwöchentlich
qd	Täglich
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> )
RD	Risikodifferenz
RR	Risk Ratio
s.c.	Subkutan
SAR236553	Alirocumab
SBP	Systolischer Blutdruck
SD	Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> )
SE	Standardfehler ( <i>standard error</i> )
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertsdifferenz
SMQ	Standardisierte MedDra-Suchen ( <i>Standardised MedDRA Queries</i> )

SOC	Systemorganklasse ( <i>system organ class</i> )
Std	Stunden
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STEMI	ST-Hebungs-Myokardinfarkt ( <i>ST-segment elevation myocardial infarction</i> )
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TEAE	UE im Behandlungszeitraum ( <i>treatment emergent adverse events</i> )
TLC	<i>Therapeutic lifestyle changes</i>
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UA	Instabile Angina pectoris ( <i>unstable Angina pectoris</i> )
UE	Unerwünschte Ereignisse
UESI	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
ULN	Obere Normwertgrenze ( <i>upper limit normal</i> )
v	Visite im Studienzentrum
V2	Qualifizierende Visite
V3	Randomisierungsvisite
VerFO	Verfahrensordnung
w	Woche
WHO	Weltgesundheitsorganisation ( <i>World Health Organization</i> )
ZN	Zusatznutzen
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
%-P.	Prozentpunkte

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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



#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### Fragestellung

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist es, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen des Wirkstoffes Alirocumab in der Behandlung von Erwachsenen mit primärer (heterozygot familiärer und nicht-familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte und im Vergleich zur jeweils zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) anhand neuer Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (*randomized controlled trial*, RCT) darzustellen und neu zu bewerten.

Die **Patientenpopulation** umfasst Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die mit einer maximal tolerierten Statintherapie die Zielwerte für das *Low-density-lipoprotein*-Cholesterin (LDL-C) nicht erreichen oder bei denen eine Statin-Unverträglichkeit oder Statin-Kontraindikation vorliegt.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt in Abhängigkeit der lipidmodifizierenden Therapie (LMT) in den folgenden vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definierten Teilanwendungsgebieten im Anwendungsgebietes und den entsprechend festgelegten **zweckmäßigen Vergleichstherapien**.

Teilanwendungsgebiet D1 – Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt – mit einer maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung (mLMT) als zVT.

Teilanwendungsgebiet D2 – Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikation nicht infrage kommt – mit einer Monotherapie anderer Lipidsenker als Statinen (z.B. Fibraten, Anionenaustauschern, Cholesterinresorptionshemmer) und einer diätetischen Therapie zur Lipidsenkung als zVT.

Teilanwendungsgebiet D3 – Patienten, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind – mit Evolocumab oder einer LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) als zVT, gegebenenfalls mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie. Da für die Bewertung des Zusatznutzens keine neue Evidenz für das Teilanwendungsgebiet D3 vorliegt, bezieht sich die Neubewertung lediglich auf die Teilanwendungsgebiete D1 und D2.

Bei der **Intervention** mit Alirocumab handelt es sich um eine subkutane Injektion eines monoklonalen Antikörpers zur Senkung des LDL-C-Spiegels bei erwachsenen Patienten mit Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie. Die Injektion erfolgt alle zwei Wochen in einer Wirkstärke von 75 mg bzw. 150 mg oder einmal monatlich in einer Wirkstärke von 300 mg.

Zusammenfassend ergibt sich folgende **Fragestellung**: Wie groß sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens von Alirocumab bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte im Rahmen von RCT?

### Datenquellen

Zur Neubewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Alirocumab konnten die Phase-III-Studien ODYSSEY OUTCOMES (OUTCOMES) und ODYSSEY COMBO II (COMBO II) identifiziert werden. Bei beiden Studien handelt es sich um randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studien im Parallelgruppendesign, die der Evidenzstufe Ib laut Verfahrensordnung des G-BA (5. Kapitel, §5 Abs. 6) entsprechen.

Die Langzeitstudie OUTCOMES untersucht die Wirksamkeit einer Behandlung mit Alirocumab im Hinblick auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patienten mit einem kürzlich aufgetretenen akuten Koronarsyndrom (*acute coronary syndrome*; ACS). 97,6 % der Patienten der Studie OUTCOMES sind dem Teilanwendungsgebiet D1 zuzuordnen, während es sich bei den restlichen 2,4 % der Patienten um statinintolerante Patienten handelt (Teilanwendungsgebiet D2). Da für die statinintoleranten Patienten jedoch unklar ist, ob die Vorgaben hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausreichend erfüllt sind, werden die Daten der statinintoleranten Patienten lediglich informativ als Subgruppe ausgewertet und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Ergänzend werden für die erneute Nutzenbewertung Daten der Studie COMBO II zum Auswertungszeitpunkt 104 Wochen<sup>1</sup> dargestellt. Die Patienten der Studie COMBO II sind dem Teilanwendungsgebiet D1 zuzuordnen.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden randomisierte, kontrollierte Studien eingeschlossen, die mindestens 52 Wochen andauerten, mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt berichteten und erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie einschlossen, die mit einer maximal tolerierten Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichten, und die mit Alirocumab gemäß Fachinformation behandelt wurden. Zudem mussten für die Studien Ergebnisberichte verfügbar sein, die dem G-BA noch nicht im Rahmen der Erstbewertung vorgelegt wurden. Eine ausführliche Darstellung der Einschlusskriterien findet sich in Tabelle 4-2.

---

<sup>1</sup> Die Studie COMBO II war mit dem Auswertungszeitpunkt 52 Wochen bereits Gegenstand der ersten Nutzenbewertung von Alirocumab.

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

Die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse wurden für die eingeschlossenen Studien einzeln beschrieben und bewertet. Die Bewertung der Aspekte erfolgt getrennt auf Studien- sowie auf Endpunktebene und wurde in den Bewertungsbögen der Dossievorlage dokumentiert (detaillierte Darstellung im Anhang 4-F mit Tabelle 4-92 und Tabelle 4-93).

Das Studiendesign, die Methodik sowie die Studienpopulation der Studien OUTCOMES und COMBO II sind ausführlich im Abschnitt 4.3.1.2.1 und nach den Vorgaben des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14) in Anhang 4-E dokumentiert.

Im Rahmen der Studien OUTCOMES und COMBO II wurden Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und Sicherheit erhoben. In Tabelle 4-21 findet sich eine Übersicht aller erhobenen patientenrelevanten Endpunkte. Im Abschnitt 4.3.1.3.1 werden diese nach Endpunktkategorien getrennt dargestellt. Es folgen jeweils Erläuterungen zur Operationalisierung, eine tabellarische Darstellung der Ergebnisse und Ergebnisbeschreibung je Endpunkt sowie, wenn sinnvoll, eine zusammenfassende Beschreibung aller Ergebnisse der jeweiligen Endpunktkategorie.

Als Datengrundlage für die umfassende Darstellung dienten die Studienberichte samt Appendizes. Zudem wurden post hoc weitere Analysen durchgeführt, um Daten für Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie (mST-Population) sowie für statinintolerante Patienten (Teilanwendungsgebiet D2) darzustellen sowie um die Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA hinsichtlich der Darstellung der klinischen Daten im Dossier zu erfüllen.

Zu allen Mortalitätsendpunkten und den meisten Morbiditätsendpunkten lagen Daten aus nur einer der beiden Studien vor. Für einige Sicherheitsendpunkte und den Morbiditätsendpunkt „Prozentuale Änderung der berechneten LDL-C-Konzentration“ hingegen lagen Ergebnisse aus beiden Studien vor. Eine metaanalytische Zusammenfassung war jedoch aus medizinischen und methodischen Gründen nicht sinnvoll, da die Studienpopulationen sowie die Definitionen der Sicherheitsendpunkte in den Studien OUTCOMES und COMBO II insbesondere hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse zu inhomogen waren.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Alirocumab wurde in den Studien OUTCOMES und COMBO II in Kombination mit einer Diät und einer medikamentösen Hintergrundtherapie eingesetzt. Die medikamentöse Hintergrundtherapie war in der Regel eine statinbasierte lipidmodifizierende Therapie (LMT) mit oder ohne weitere lipidmodifizierende Therapien.

In der Studie OUTCOMES war die zVT operationalisiert über die patientenindividuelle Intensivierung der lipidmodifizierenden Therapie in der Run-In-Phase (2-16 Wochen). Die Patienten wurden vor Randomisierung auf eine Statin-intensive oder maximal tolerierte Atorvastatin- oder Rosuvastatin-Dosis eingestellt. Weitere LMTs waren zulässig. Patienten mit einer Unverträglichkeit gegenüber zwei oder mehr Statinen galten als statinintolerant und

wurden auf eine statinfreie LMT eingestellt. In der doppelblinden Behandlungsphase bekamen Patienten im Interventionsarm zusätzlich 75 mg Alirocumab s.c. alle zwei Wochen. Eine Erhöhung oder Verringerung der Alirocumab-Dosis war nach festgelegten Kriterien möglich.

In der Studie COMBO II bekamen beide Behandlungsarme zusätzlich zu ihrer Statin-Therapie 75 mg Alirocumab s.c. alle zwei Wochen oder 10 mg Ezetimib p.o. täglich. Eine Erhöhung der Alirocumab-Dosis war nach festgelegten Kriterien möglich.

### ***Teilanwendungsgebiet D1: Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt***

In den Studien OUTCOMES und COMBO II wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab in Hypercholesterinämiepatienten (gemäß Anwendungsgebiet) erhoben, für die eine Statintherapie infrage kam (Teilanwendungsgebiet D1). Die Patientenpopulation der Studie OUTCOMES umfasste Patienten mit einem kürzlich aufgetretenen ACS, wohingegen die Studie COMBO II überwiegend Patienten mit einer stabilen koronaren Herzkrankheit (KHK) einschloss.

#### *Endpunktkategorie Mortalität*

Die Mortalitätsdaten in der Studie OUTCOMES zeigen einen numerischen Überlebensvorteil für Patienten unter Alirocumab-Behandlung gegenüber der zVT für alle drei erhobenen Mortalitätsendpunkte mit einem statistisch signifikanten Vorteil für den Endpunkt „Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität)“ in beiden dargestellten Patientenpopulationen (HR [95 %-KI]; p-Wert: gesamt – 0,85 [0,73; 0,98]; 0,0261 / mST – 0,792 [0,629; 0,997]; 0,0464). Die häufigste Todesursache war in beiden Behandlungsgruppen ein kardiovaskuläres Ereignis, insbesondere koronare Herzkrankheit (KHK).

#### *Endpunktkategorie Morbidität – Kardiovaskuläre Ereignisse*

Die Morbiditätsdaten der Studie OUTCOMES zeigen in allen a priori definierten kardiovaskulären Einzelkomponenten einen numerischen Vorteil in der Reduktion der erhobenen kardiovaskulären Ereignisse für Patienten unter Alirocumab-Behandlung im Vergleich zur zVT. Dieser Vorteil zeigte sich sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der mST-Population.

Die Reduktion der Ereignisrate für die folgenden Endpunkte war unter Alirocumab-Behandlung im Vergleich zur Kontrollintervention in beiden Analysepopulationen (gesamt, mST) statistisch signifikant:

- „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“  
(HR [95 %-KI]; p-Wert: gesamt – 0,86 [0,77; 0,96]; 0,0058 / mST – 0,83 [0,71; 0,97]; 0,0171),
- „Ischämischer Schlaganfall“  
(HR [95 %-KI]; p-Wert: gesamt – 0,73 [0,57; 0,93]; 0,0097 / mST – 0,67 [0,47; 0,97]; 0,0326),

- „Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung“  
(HR [95 %-KI]; p-Wert: gesamt – 0,88 [0,79; 0,97]; 0,0094 / mST – 0,865 [0,749; 0,998]; 0,0462),
- „Periphere arterielle Verschlusskrankheit“  
(HR [95 %-KI]; p-Wert: gesamt – 0,69 [0,54; 0,89]; 0,0042 / mST – 0,711 [0,507; 0,998]; 0,0475)

Für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris“ zeigte sich unter Alirocumab in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter und in der mST-Population ein numerischer Vorteil hinsichtlich der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse (HR [95 %-KI]; p-Wert: gesamt – 0,61 [0,41; 0,92]; 0,0177 / mST – 0,61 [0,36; 1,02]; 0,0567).

Auch in den a priori definierten kardiovaskulären Kombinationsendpunkten zeigte sich in der Studie OUTCOMES ein Vorteil für Patienten unter Alirocumab-Behandlung im Vergleich zur zVT in der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse. Dieser war in allen Kombinationsendpunkten und jeweils in beiden Analysepopulationen (gesamt, mST) statistisch signifikant:

- „Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (*major adverse cardiovascular event*; MACE)“  
(HR [95 %-KI]; p-Wert: gesamt – 0,85 [0,78; 0,93]; 0,0003 / mST – 0,78 [0,68; 0,89]; 0,0002)
- „KHK-Ereignisse“  
(HR [95 %-KI]; p-Wert: gesamt – 0,88 [0,81; 0,95]; 0,0013 / mST – 0,86 [0,77; 0,96]; 0,0082)
- „Schwere KHK-Ereignisse“  
(HR [95 %-KI]; p-Wert: gesamt – 0,88 [0,80; 0,96]; 0,0060 / mST – 0,82 [0,71; 0,94]; 0,0055)
- „Kardiovaskuläre Ereignisse“  
(HR [95 %-KI]; p-Wert: gesamt – 0,87 [0,81; 0,94]; 0,0003 / mST – 0,85 [0,76; 0,94]; 0,0027)
- „Tod jeglicher Ursache oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall“  
(HR [95 %-KI]; p-Wert: gesamt – 0,86 [0,79; 0,93]; 0,0003 / mST – 0,80 [0,70; 0,91]; 0,0005)

#### *Endpunktkategorie Morbidität – LDL-C-Reduktion*

In den Studien OUTCOMES und COMBO II kam es von Baseline bis zum finalen Auswertungszeitpunkt unter Alirocumab-Behandlung zu einer deutlich stärkeren prozentualen

Senkung des LDL-C-Wertes im Blut als im jeweiligen Vergleichsarm. Der Unterschied war jeweils statistisch signifikant und klinisch relevant:

- OUTCOMES<sub>Gesamt</sub>: LSMD [95%-KI]: -41,4 % [-42,7; -40,1]; p<0,0001;  
SMD [95%-KI]: 1,0 [0,9; 1,0]
- OUTCOMES<sub>mST</sub>: LSMD [95%-KI]: -40,8 % [-42,8; -38,8]; p<0,0001;  
SMD [95%-KI]: 0,9 [0,9; 1,0]
- COMBO II<sub>Gesamt</sub>: LSMD [95%-KI]: -28,9 % [-34,7; -23,1]; p<0,0001;  
SMD [95%-KI]: 0,8 [0,7; 1,0]
- COMBO II<sub>mST</sub>: LSMD [95%-KI]: -28,6 [-36,3; -20,9]; p<0,0001;  
SMD [95%-KI]: 0,8 [0,6; 1,0]

In der Studie COMBO II konnte zudem gezeigt werden, dass über den Studienzeitraum hinweg ein signifikant größerer Anteil der Patienten unter Alirocumab-Behandlung den LDL-C-Zielwert von <70 mg/dl erreichte als in der Vergleichsgruppe (RR [95 %-KI]; p-Wert: gesamt – 1,82 [1,49; 2,22]; <0,0001 / mST – 1,78 [1,40; 2,26]; 0,0001).

Zusammenfassend zeigte sich in beiden Studien ein deutlich stärkeres LDL-C-senkendes Potenzial unter Alirocumab-Behandlung als unter einer Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. LDL-C, insbesondere in erhöhten Konzentrationen, ist ein valides Surrogat für das kardiovaskuläre Risiko (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2). Die Ergebnisse der Studie OUTCOMES hinsichtlich der Vermeidung kardiovaskulärer Folgekomplikationen unter Alirocumab-Behandlung sind konsistent zu den Ergebnissen hinsichtlich der LDL-C-Senkung und bestätigen somit die Validität und Relevanz dieses Parameters.

#### *Endpunktkategorie Sicherheit*

In der Studie OUTCOMES zeigte sich hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Ereignisse (UE) für die Gesamtpopulation ein signifikanter Vorteil unter Alirocumab-Behandlung gegenüber der Vergleichsintervention (RR [95 %-KI]: gesamt – 0,98 [0,968; 0,999]; p=0,0348).

Hinsichtlich des Auftretens schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) zeigte sich in der Studie OUTCOMES darüber hinaus in beiden Analysepopulationen (gesamt, mST) jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil unter Alirocumab-Behandlung gegenüber der Vergleichsintervention (RR [95 %-KI]; p-Wert: gesamt – 0,94 [0,89; 0,98]; 0,0108 / mST – 0,91 [0,85; 0,98]; p=0,0097).

Hinsichtlich von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigten sich in beiden Studien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Studie OUTCOMES ergab sich hinsichtlich unerwünschter Ereignisse mit Todesfolge in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil unter Alirocumab-Behandlung

gegenüber der Vergleichsintervention (RR [95 %-KI]; p-Wert: gesamt – 0,81 [0,67; 0,99]; p=0,0385).

Des Weiteren lag in der Studie OUTCOMES in beiden Analysepopulationen (gesamt, mST) ein statistisch signifikanter Vorteil in der Vermeidung von unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (UESI) der Gruppen „Neuer Diabetes mellitus“ (RR [95 %-KI]; p-Wert: gesamt – 0,89 [0,80; 0,99]; 0,0253 / mST – 0,82 [0,70; 0,95]; 0,0092) und „Diabetes mellitus oder diabetische Komplikationen“ (RR [95 %-KI]; p-Wert: gesamt – 0,89 [0,81; 0,97]; 0,0085 / mST – 0,85 [0,75; 0,98]; 0,0203) unter Alirocumab-Behandlung gegenüber der Vergleichsintervention vor. Ein statistisch signifikanter Nachteil für Alirocumab gegenüber der Vergleichsgruppe zeigte sich in der Studie OUTCOMES in beiden Analysepopulationen im UESI „Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle“ (RR [95 %-KI]; p-Wert: gesamt – 1,77 [1,50; 2,15]; <0,0001 / mST – 1,68 [1,33; 2,12]; <0,0001).

Für die in der Studie COMBO II erhobenen Sicherheitsendpunkte UE, SUE, UE mit Todesfolge, Therapieabbruch aufgrund von UE, UESI sowie zu unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen zeigten sich in keiner Analysepopulation statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Analysepopulationen*

Für die Nutzenbewertung wurde in beiden Studien die Population der Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie (mST) ausgewertet. Die mST-Population umfasst in der Studie OUTCOMES 46,4 % und in der Studie COMBO II 55,8 % der Patienten der Gesamtpopulation. Die Auswertung der mST-Population geht daher in beiden Studien mit einem großen Verlust der statistischen Power einher. Dennoch konnte der statistisch signifikante Vorteil von Alirocumab gegenüber der Vergleichsintervention in vielen Endpunkten der Studie OUTCOMES auch für die mST-Population gezeigt werden. Diese umfassen „Gesamtmortalität“, „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“, „Ischämischer Schlaganfall“, „Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung“, „Periphere arterielle Verschlusskrankheit“, alle a priori definierten kardiovaskulären Kombinationsendpunkte („MACE“, „KHK-Ereignisse“, „Schwere KHK-Ereignisse“, „Kardiovaskuläre Ereignisse“, „Tod jeglicher Ursache / nicht-tödlicher Myokardinfarkt / nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall“), die „Prozentuale Änderung des LDL-C-Wertes“ sowie die Vermeidung „Schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“.

Die Analysen zeigen, dass die Einschränkung der Patientenpopulation auf die mST-Population, die mit einer maximal tolerierten Statindosis vortherapiert wurde, keine Auswirkungen auf die Ergebnisse zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Alirocumab hat. Auch die Interaktionstests belegen für keinen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „maximal tolerierte Statin-Vortherapie“. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der mST-Population auf die Gesamtpopulation übertragbar sind. Die Daten der mST-Population werden folglich im Dossier ergänzend zur jeweiligen Gesamtpopulation dargestellt, jedoch nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen.

### *Heterogenität des Behandlungseffektes*

Bei der Untersuchung auf Effektmodifikationen zeigten sich in den Studien OUTCOMES und COMBO II über alle Endpunkte und Subgruppenmerkmale hinweg 26 Beleg für eine Heterogenität des Behandlungseffekts. Für die Subgruppenmerkmale „Alter“ und „LDL-C zu Baseline“ zeigte sich in der Studie OUTCOMES ein Beleg für einen heterogenen Behandlungseffekt in der gleichen Analysepopulation in mehreren Endpunkten.

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Alter“ lag für die Endpunkte „Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)“, „Tod jeglicher Ursache oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall“, „Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)“ und „Periphere arterielle Verschlusskrankheit“ ein Beleg für eine Heterogenität zwischen den Kategorien <65 und ≥65 Jahre in der mST-Population vor. In beiden Altersgruppen zeigte sich ein Vorteil von Alirocumab gegenüber der Vergleichsintervention. Die Behandlungseffekte waren jeweils statistisch signifikant für Patienten ab 65 Jahren.

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „LDL-C zu Baseline“ lag für die Kombinationsendpunkte „Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)“, „KHK-Ereignisse“, „Schwere KHK-Ereignisse“ und „Kardiovaskuläre Ereignisse“ sowie in den Mortalitätsendpunkten „Kardiovaskulärer Tod“ und „KHK-bedingter Tod“ ein Beleg für eine Heterogenität zwischen den Kategorien <100 mg/dl und ≥100 mg/dl LDL-C im Serum zu Baseline in der Gesamtpopulation vor. Im Endpunkt „Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration“ lag ein Beleg in diesem Subgruppenmerkmal in beiden Analysepopulationen vor.

Auch in den Subgruppen Geschlecht (männlich, weiblich), Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt) bzw. Region (USA, Nicht-USA), Non-HDL-C-Wert zu Baseline und Statindosis zum Zeitpunkt der Randomisierung wurden vereinzelt Belege für eine Effektmodifikation festgestellt. Hier lag jedoch keine Häufung eines Heterogenitätsbeleges über mehrere Endpunkte innerhalb einer Analysepopulation vor, so dass in der Gesamtschau von Zufallsbefunden ausgegangen werden kann.

### ***Teilanwendungsgebiet D2: Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikation nicht infrage kommt***

Die Studienpopulation der Studie OUTCOMES umfasste 2,4 % statinintolerante Patienten. Diese stellen das Teilanwendungsgebiet D2 (Patienten, bei denen eine Statintherapie nicht infrage kommt; statinintolerante Patienten) im Anwendungsgebiet dar. Daten zum Teilanwendungsgebiet D2 wurden im Rahmen von Subgruppenanalysen erhoben. Trotz des enormen Verlustes statistischer Power konnte auch für diese Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber der Vergleichsintervention hinsichtlich der Prävention kardiovaskulärer Einzelkomponenten und kardiovaskulärer Kombinationsendpunkte gezeigt werden.

Für die kardiovaskulären Einzelkomponenten „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ (HR [95 % KI]; p-Wert: 0,615 [0,398; 0,949]; 0,0297) und „Ischämie-bedingte koronare



Revaskularisierung“ (HR [95 % KI]; p-Wert: 0,465 [0,302; 0,716]; 0,0005) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Alirocumab gegenüber der Vergleichsintervention.

Des Weiteren lag für die kardiovaskulären Kombinationsendpunkte „Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)“ (HR [95 % KI]; p-Wert: 0,645 [0,434; 0,959]; 0,0361), „KHK-Ereignisse“ (HR [95 % KI]; p-Wert: 0,555 [0,391; 0,787]; 0,0014), „Schwere KHK-Ereignisse“ (HR [95 % KI]; p-Wert: 0,614 [0,405; 0,931]; 0,0232) und „Kardiovaskuläre Ereignisse“ (HR [95 % KI]; p-Wert: 0,614 [0,439; 0,858]; 0,0064) ein statistisch signifikanter Vorteil für Alirocumab gegenüber der Vergleichsintervention vor.

Die Daten zum Teilanwendungsgebiet D2 werden im Dossier nur ergänzend dargestellt und nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen, da unklar ist, ob die Vorgaben hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausreichend erfüllt sind.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Zur Bewertung des Zusatznutzens im Teilanwendungsgebiet D1 (Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt) wurden die kontrollierten, randomisierten Studien OUTCOMES und COMBO II herangezogen.

Für beide Studien erfolgte neben der Darstellung der Gesamtpopulation eine gesonderte Auswertung der Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie (mST-Population; gemäß anerkannter Definition durch das IQWiG im Rahmen der Neubewertung zum Wirkstoff Evolocumab). Die Untersuchungen zur Mortalität, Morbidität und Sicherheit zeigten, dass die Ergebnisse der mST-Population auf die Gesamtpopulation übertragbar sind. Es zeigten sich keine Modifikationen des Behandlungseffekts durch eine initiale maximal tolerierte Statindosis. Im Rahmen der Zusatznutzenableitung werden daher lediglich die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

#### ***Mortalität***

Anhand der vorliegenden Mortalitätsdaten der randomisierten, kontrollierten Studie OUTCOMES konnte gezeigt werden, dass Alirocumab bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu einer moderaten Verlängerung des Gesamtüberlebens führt und somit zu einer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV ergibt sich in der Endpunktkategorie Mortalität ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

#### ***Morbidität***

Anhand der vorliegenden kardiovaskulären Morbiditätsdaten der randomisierten, kontrollierten Studie OUTCOMES konnte gezeigt werden, dass es unter Alirocumab-Behandlung zu einer signifikanten Vermeidung nicht-tödlicher Myokardinfarkte, tödlicher und nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfälle, Hospitalisierungen aufgrund einer instabilen Angina pectoris, Ischämie-bedingten koronaren Revaskularisierungen sowie peripheren

arteriellen Verschlusskrankheiten kam. Zudem traten im Rahmen kombinierter kardiovaskulärer Endpunkte unter Alirocumab signifikant weniger schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE), allgemeine und schwere Ereignisse einer koronaren Herzkrankheit, kardiovaskuläre Ereignisse sowie Ereignisse der Kombination Gesamtmortalität / nicht-tödlicher Myokardinfarkt / nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall auf. Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass eine Behandlung mit Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu einer statistisch signifikanten Vermeidung schwerwiegender Folgeereignisse der Hypercholesterinämie führt. Gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV ergibt sich für jeden einzelnen der oben angeführten kardiovaskulären Einzelkomponenten und Kombinationsendpunkte ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Auch in den Morbiditätsdaten, die sich auf die Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration (Studie OUTCOMES und COMBO II) sowie das Erreichen der LDL-C-Zielwerte (Patienten mit LDL-C-Konzentration <70 mg/dl; COMBO II) beziehen, konnte ein signifikanter Vorteil der Alirocumab-Behandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachgewiesen werden. Die Ergebnisse zur LDL-C-Reduktion unterstützen den Vorteil von Alirocumab gegenüber der zVT, welcher sich in den kardiovaskulären Morbiditäts- und Mortalitätsendpunkten der Studie OUTCOMES zeigte. Eine signifikante LDL-C-Senkung führt somit zu einer deutlichen Risikoreduktion für ein erneutes kardiovaskuläres Ereignis. Dieser Zusammenhang konnte in der Studie OUTCOMES bestätigt werden. Gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV ergibt sich für den Endpunkt Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration ein **Beleg** und für den Anteil an Patienten mit LDL-C-Konzentration <70 mg/dl ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass Alirocumab bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu einer Abschwächung schwerwiegender Symptome, einer Verringerung von nicht schwerwiegenden Krankheitssymptomen, einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer und einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und somit zu einer bisher noch nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens insbesondere hinsichtlich der Vermeidung schwerwiegender Folgeereignisse der Hypercholesterinämie führt. Gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV ergibt sich in der Endpunktkategorie Morbidität zusammenfassend ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### **Sicherheit**

Hinsichtlich der Sicherheit lässt sich der Zusatznutzen von Alirocumab insbesondere aus den Analysen zu verschiedenen patientenrelevanten Endpunkten der randomisierten, kontrollierten Studie OUTCOMES ableiten. Die Studie OUTCOMES schloss insgesamt 19284 Patienten (9642 pro Behandlungsarm) ein, die im Median etwa 31 Monate behandelt wurden. In der Studie COMBO II wurden hingegen nur insgesamt 720 Patienten eingeschlossen (479 unter Alirocumab- und 241 unter der Vergleichsintervention). Diese

wurden 24 Monate behandelt. Aufgrund der Studiengröße und der im Durchschnitt etwa 7 Monate längeren Behandlungsdauer in der Studie OUTCOMES, wird den Ergebnissen dieser Studie in der Bewertung ein größeres Gewicht beigemessen als der Studie COMBO II.

Anhand der vorliegenden Sicherheitsdaten der Studie OUTCOMES konnte gezeigt werden, dass Alirocumab zu einer signifikanten Vermeidung unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie unerwünschter Ereignisse mit Todesfolge führt. Hinsichtlich unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse zeigt sich für Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zudem eine signifikante Vermeidung von Diabetes mellitus oder diabetischen Komplikationen sowie eine signifikante Vermeidung der Neuentstehung eines Diabetes mellitus, jedoch auch eine signifikante Zunahme lokaler Reaktionen an der Injektionsstelle. Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse sowie Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen mit Todesfolge wurden hier nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass Alirocumab bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und der Verringerung von zwei nicht-schwerwiegenden Nebenwirkung (Diabetes mellitus oder diabetischen Komplikationen und Neuentstehung eines Diabetes mellitus) der Erkrankung führt. Demgegenüber steht die relevante Zunahme einer nicht-schwerwiegenden Nebenwirkung (lokale Reaktionen an der Injektionsstelle). In der Summe führt Alirocumab folglich zu einer bisher noch nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV ergibt sich in der Endpunktkategorie Sicherheit in der Summe ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Studien OUTCOMES und COMBO II wurden weltweit durchgeführt. In der Studie OUTCOMES befanden sich etwa 51 % der Studienzentren in Europa und deutsche Studienzentren waren beteiligt. In der Studie COMBO II gab es keine deutschen, aber europäische Zentren beispielsweise in den deutschen Nachbarländern Dänemark und Frankreich. Zudem bestand die Studienpopulation in der Studie OUTCOMES etwa zu 80 % und in der Studie COMBO II etwa zu 85 % aus weißen Studienteilnehmern. Die Art und Anzahl der Vor- bzw. Hintergrundtherapien, welche die Patienten in den Studien erhielten, decken das in Deutschland übliche Spektrum der medizinischen Versorgung ab. Statine sind das Mittel der ersten Wahl zur medikamentösen LDL-C-Senkung und werden meist in einer mittleren Dosierung gegeben. Bei unzureichender LDL-C-Senkung wird die Dosis entsprechend erhöht. Dies entspricht dem Vorgehen der Run-In-Phase der Studie OUTCOMES. Die Auswahl der Statine wurde in OUTCOMES auf Atorvastatin und Rosuvastatin, in der Studie COMBO II auf Atorvastatin, Rosuvastatin und Simvastatin begrenzt. Diese Statine wurden aufgrund ihrer hohen Wirksamkeit ausgewählt und werden auch in Deutschland häufig verschrieben. Als häufigste Kombinationstherapie zusätzlich zu einem Statin wird in Deutschland derzeit Ezetimib verordnet, gefolgt von Fibraten und

Gallensäure-Komplexbildnern. Diese klinische Praxis spiegelt sich insbesondere in der Wahl der Vergleichstherapie Ezetimib in der Studie COMBO II wider. Zusammenfassend sind die Patienten der Studien OUTCOMES und COMBO II hinsichtlich demografischer und ethnischer Parameter mit deutschen Patienten vergleichbar und die Behandlung in den Studien entspricht dem deutschen Versorgungsstandard. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

### **Fazit zum Zusatznutzen**

In den Studien OUTCOMES und COMBO II kann anhand neuer medizinischer Daten hinsichtlich Mortalität, Morbidität und Sicherheit in einer Vielzahl patientenrelevanter Parameter belegt werden, dass der Wirkstoff Alirocumab im vorliegenden Anwendungsgebiet einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat.

Für die Ereigniszeitanalysen der Mortalitätsendpunkte und Morbiditätsendpunkte zu kardiovaskulären Einzelkomponenten bzw. kardiovaskulären Endpunktkombinationen liegt eine randomisierte, kontrollierte Studie vor (OUTCOMES, Evidenzstufe 1b). Auch hinsichtlich der Responderanalyse zu Patienten, die ihren LDL-C-Zielwert erreichen, liegen Daten aus einer randomisierten, kontrollierten Studie vor (COMBO II, Evidenzstufe 1b). Hieraus leitet sich jeweils die Zusatznutzenwahrscheinlichkeit „**Hinweis**“ ab.

Für den Morbiditätsendpunkt „Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration“ liegen zwei randomisierte, kontrollierte Studien vor (OUTCOMES, COMBO II, Evidenzstufe 1b). Eine metaanalytische Zusammenfassung ist aufgrund der inhomogenen Studiendauer und Studienpopulation beider Studien nicht möglich. Es liegen jedoch in beiden Studien signifikante Ergebnisse mit gleicher Effektrichtung vor. Hieraus leitet sich die Zusatznutzenwahrscheinlichkeit „**Beleg**“ ab.

Auch für die Sicherheitsanalysen lagen Daten aus den zwei randomisierten, kontrollierten Studien OUTCOMES und COMBO II (je Evidenzstufe 1b) vor. Auch hier ist eine metaanalytische Zusammenfassung aufgrund der inhomogenen Studiendauer und Studienpopulation nicht möglich. Aufgrund der sehr viel größeren Studienpopulation und der im Durchschnitt etwa 7 Monate längeren Behandlungsdauer wird zudem den Ergebnissen der Studie OUTCOMES in der Bewertung ein größeres Gewicht beigemessen als der Studie COMBO II. Hinsichtlich der Sicherheitsanalysen leitet sich aus der Studie OUTCOMES die Zusatznutzenwahrscheinlichkeit „**Hinweis**“ ab.

Zusammenfassend ergibt sich für Alirocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Vorteil aufgrund der signifikanten Verringerung bzw. Vermeidung

- der Gesamtmortalität,
- nicht-tödlicher Myokardinfarkte,
- tödlicher und nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfälle,

- von Hospitalisierungen aufgrund einer instabilen Angina pectoris,
- Ischämie-bedingter koronarer Revaskularisierungen,
- peripherer arterieller Verschlusskrankheiten,
- schwerer unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse (MACE),
- allgemeiner Ereignisse einer koronaren Herzkrankheit,
- schwerer Ereignisse einer koronaren Herzkrankheit,
- kardiovaskulärer Ereignisse,
- Ereignisse der Kombination Gesamtmortalität / nicht-tödlicher Myokardinfarkt / nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall,
- schwerwiegender unerwünschter Ereignisse,
- von Diabetes mellitus oder diabetischen Komplikationen (im Rahmen von UESI)
- der Neuentstehung eines Diabetes mellitus (im Rahmen von UESI)

sowie aufgrund der signifikanten Vorteile

- beim Erreichen der LDL-C-Zielwerte (Patienten mit LDL-C-Konzentration <70 mg/dl)
- als auch in der prozentualen Änderung der LDL-C-Konzentration, die bereits umfassend in der Erstbewertung anhand einer Vielzahl von Studien nachgewiesen werden konnte.

Demgegenüber steht nur ein Nachteil in einer der beiden Studien durch die signifikante Zunahme lokaler Reaktionen an der Injektionsstelle.

In der Gesamtschau ergibt sich für Alirocumab ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die mit einer maximal tolerierten Statin-Therapie mit oder ohne weitere Lipidsenker ihre LDL-C-Ziele nicht erreichen (Teilanwendungsgebiet D1), ab. Dieser Zusatznutzen konnte insbesondere für Patienten mit einem kürzlich aufgetretenen akuten Koronarsyndrom (Patientenpopulation der Studie OUTCOMES) gezeigt werden. Darüber hinaus besteht insgesamt für Hypercholesterinämie-Hochrisikopatienten (Patienten in der Sekundärprävention) ein Zusatznutzen für Alirocumab in der vorliegenden Indikation, wie die Daten der Studie COMBO II zur LDL-C-Senkung belegen.

Im Rahmen der ersten Nutzenbewertung wurde von Sanofi bereits auf Basis der zahlreichen Zulassungsstudien ein beträchtlicher Zusatznutzen für Alirocumab abgeleitet. Dieser wurde mit der deutlichen Überlegenheit von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich der LDL-C-Senkung begründet. Die nun vorliegende neue Evidenz zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Senkung des kausalen Risikofaktors LDL-C durch Alirocumab bestätigt die Einschätzung bezüglich des Zusatznutzens, die von Sanofi im Rahmen der ersten Nutzenbewertung getroffen wurde.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist es den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen des Wirkstoffes Alirocumab in der Behandlung von Erwachsenen mit primärer (heterozygot familiärer und nicht-familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte und im Vergleich zur jeweils zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand neuer Studiendaten darzustellen und neu zu bewerten.

Patientenpopulation, Intervention und zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) sowie die patientenrelevanten Endpunkte im Anwendungsgebiet und die vorgelegten Studientypen werden im Folgenden näher erläutert.

#### **Patientenpopulation**

Die Patientenpopulation umfasst Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die mit einer maximal tolerierten Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen oder bei denen eine Statin-Unverträglichkeit oder Statin-Kontraindikation vorliegt.

## Intervention

Alirocumab ist ein monoklonaler Antikörper, der als Injektionslösung (Fertigpen oder Fertigspritze) alle zwei Wochen in einer Wirkstärke von 75 mg bzw. 150 mg oder einmal monatlich in einer Wirkstärke von 300 mg subkutan verabreicht wird. [1].

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Das Anwendungsgebiet von Alirocumab gliedert sich gemäß G-BA in drei Teilanwendungsgebiete. Diese und die vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Überblick über die zweckmäßige Vergleichstherapie in den Teilanwendungsgebieten

Patientenpopulation innerhalb der Zulassung	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Teilanwendungsgebiet D1: Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt	maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung (mLMT)
Teilanwendungsgebiet D2: Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikation nicht infrage kommt	Andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung
Teilanwendungsgebiet D3: Patienten, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind <sup>a</sup>	Evolocumab oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.
<sup>a</sup> Teilanwendungsgebiet D3 ist nicht Gegenstand der erneuten Nutzenbewertung, da keine neue Evidenz für dieses Patientenkollektiv vorliegt. LDL-C: <i>low-density-lipoprotein</i> -Cholesterin; mLMT: Maximal tolerierte lipidmodifizierende Therapie (medikamentös und diätetisch)	

## Patientenrelevante Endpunkte

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Alirocumab wird auf der Basis folgender patientenrelevanter Endpunkte hinsichtlich Mortalität, Morbidität und Sicherheit bewertet.

### Mortalität

- Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität)
- Kardiovaskulärer Tod
- Tod aufgrund einer koronaren Herkrankheit (KHK)



## **Morbidität**

### *Kardiovaskuläre Ereignisse (Einzelkomponenten)*

- Nicht-tödlicher Myokardinfarkt
- Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)
- Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris
- Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung
- Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz
- Venöse thromboembolische Ereignisse
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit

### *Kardiovaskuläre Ereignisse (Kombinationsendpunkte)*

- Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Event, MACE) – Kombination aus KHK-bedingter Tod, Nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich), Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris)
- KHK-Ereignisse – Kombination aus Schwere kardiovaskuläre KHK-Ereignisse (KHK-bedingter Tod, Nicht-tödlicher Myokardinfarkt), Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris, Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung
- Schwere KHK-Ereignisse – Kombination aus KHK-bedingter Tod oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt
- Kardiovaskuläre Ereignisse – Kombination aus KHK-bedingter Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall
- Kombination aus Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität) oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall

### *LDL-C-Reduktion*

- Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration
- Anteil der Patienten mit LDL-C-Konzentration <70 mg/dl

### **Sicherheit**

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge
- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)
- Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die Hypercholesterinämie ist eine asymptomatische, oft über Jahrzehnte fortschreitende chronische Erkrankung, deren Auswirkungen für die Patienten erst bei Eintritt eines kardiovaskulären Ereignisses spürbar werden. Aufgrund des fehlenden subjektiven Krankheitserlebens bei Patienten mit Hypercholesterinämie existiert kein validiertes, krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für diese Indikation.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien OUTCOMES und COMBO II mit Hilfe eines generischen Fragebogens der EuroQol-Gruppe, dem EQ-5D, erhoben. Dieser misst den allgemeinen Gesundheitszustand anhand von 5 Dimensionen. In vorangegangenen deutschen Nutzenbewertungsverfahren gemäß § 35a SGB V wurden Ergebnisse des EQ-5D vom G-BA wiederholt nicht zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Daher wird hier auf eine ausführliche Darstellung des Scores und seiner Einzeldomänen verzichtet. Auswertungen zur visuellen Analogskala liegen nicht vor.

### **Studientypen**

Für die Neubewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Alirocumab werden randomisierte kontrollierte Studien (*randomized controlled trial*; RCT) herangezogen, da diese die höchste Ergebnissicherheit aufweisen und somit die zuverlässigsten Ergebnisse hervorbringen.

### **Zusammenfassende Fragestellung**

Wie groß sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens von Alirocumab bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte randomisierter kontrollierter Studien?

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Nr.	Kategorie	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	Patientenpopulation	<p>Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie (oder eindeutiger Folgeerkrankungen<sup>a</sup>), die</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mit einer maximal tolerierbaren Statindosis (<math>\pm</math> weitere LMT) die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen</li> <li>eine Statin-Unverträglichkeit haben oder bei denen Statine kontraindiziert sind</li> </ul> <p><u>Teilanwendungsgebiet D1:</u> Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt</p> <p><u>Teilanwendungsgebiet D2:</u> Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikation nicht infrage kommt</p> <p><u>Teilanwendungsgebiet D3:</u> Patienten, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausge-</p>	Population nicht wie definiert	Patientenpopulation gemäß Anwendungsgebiet

		schöpft worden sind		
2	Intervention	<p>Alirocumab</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>75 mg alle 2 Wochen, 150 mg alle 2 Wochen oder 300 mg alle 4 Wochen (<math>\cong</math> monatlich)</li> </ul> <p>Anwendung subkutan gemäß Fachinformation</p>	Intervention nicht wie definiert (andere Therapien oder abweichende Dosierungen)	Anwendung und Dosierung gemäß Fachinformation [1]
3	Vergleichs-therapie	<p><u>Teilanwendungsgebiet D1:</u> maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung</p> <p><u>Teilanwendungsgebiet D2:</u> Andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterin-resorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung</p> <p><u>Teilanwendungsgebiet D3:</u> Evolocumab oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie</p>	Abweichende Vergleichstherapie bzw. abweichende Dosierungen	Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Beratungsgespräch vom 30.07.2018 (2018-B-114) [2]
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt berichtet (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit)	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	Entsprechend 5. Kapitel § 3 Nr. 1 VerfO G-BA sind patientenrelevante Endpunkte u.a. die Verbesserung des Gesundheitszustands (Morbidität) oder der Lebensqualität, oder eine Verringerung von Nebenwirkungen (Sicherheit).
5	Studientyp	Randomisierte, kontrollierte Studie (RCT)	Keine RCT	Die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der höchsten Evidenz.
6	Studien-dauer	Die Studiendauer beträgt $\geq$ 52 Wochen	Studiendauer < 52 Wochen	Gemäß Leitlinie der EMA zur Mindeststudiendauer zur Erforschung chronischer Erkrankungen mit einer dauerhaften Medikation [2]
7	Publikations-typ	Publikation mit ausführlicher Darstellung der Studienergebnisse (als Studienbericht, Volltext-publikation oder in Studienregistern)	Keine Ergebnisse verfügbar; Review-Artikel, Kongressposter, Abstract, Keine Primärpublikation	Die Kriterien des CONSORT Statements sind mehrheitlich zu erfüllen, um eine Einschätzung der Studienergebnisse zu

				ermöglichen (siehe Anforderungen der VerfO)
8	Nutzenbewertung	Die Studiendaten (finaler Datenschnitt) wurden dem G-BA noch nicht in der Erstbewertung zu Alirocumab vorgelegt	Studiendaten wurden dem G-BA bereits zur Nutzenbewertung vorgelegt (Keine neue medizinische Evidenz)	Neubewertung erfolgt aufgrund neuer medizinischer Erkenntnisse
<p><sup>a</sup> Zu den atherosklerotisch bedingten Folgeerkrankung einer Hypercholesterinämie zählen u.a. koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder eine symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit, für die eine medikamentöse lipidsenkende Therapie indiziert ist</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; EMA: Europäische Zulassungsbehörde (<i>European Medicines Agency</i>); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LDL-C: <i>low-density-lipoprotein</i>-Cholesterin; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VerfO: Verfahrensordnung</p>				

Zum Einschluss einer Studie in den Evidenz-Pool der Neubewertung musste diese alle definierten Einschlusskriterien erfüllen. Die Einschlusskriterien gelten für die gesamte Studienpopulation einer Studie als erfüllt, wenn mindestens 80 % der Patienten die Einschlusskriterien erfüllen [3].

Studien, bei denen weniger als 80 % der betreffenden Patienten die Einschlusskriterien erfüllen, können eingeschlossen werden, sofern diese Patienten in Form einer Subgruppenanalyse oder einer eigenen Analysepopulation auswertbar sind.

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliographische Literaturrecherche wurde am 10.09.2018 über die Oberfläche Ovid in den Literaturdatenbanken MEDLINE und EMBASE durchgeführt. Weiterhin wurde am gleichen Tag eine Recherche in der Cochrane-Datenbank durchgeführt. Ziel der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist die Identifikation von RCT mit dem Wirkstoff Alirocumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet, welche einen Evidenzvergleich gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT erlauben.

Für jede Datenbank wurde eine adaptierte Suchstrategie formuliert. Diese sind in Anhang 4-A detailliert beschrieben.

Die Suchstrategien kombinieren Schlagworte (soweit verfügbar) und Freitext für das zu bewertende Arzneimittel sowie synonym verwendete Bezeichnungen und Handelsnamen.

Eine Einschränkung auf die Indikation wurde nicht vorgenommen, um eine möglichst breite Suche zu gewährleisten.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

Neben der bibliographischen Literaturrecherche wurde am 10.09.2018 eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern durchgeführt. Ziel war die Identifizierung aller klinischen Studien, die zum Nachweis des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzen von Alirocumab im direkten Vergleich herangezogen werden können.

Die Studienregistersuche wurde nach den Vorgaben der VerFO des G-BA in folgenden Portalen durchgeführt:

- [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)
- *EU Clinical Trials-Register* (EU-CTR)
- *International Clinical Trials Registry-Plattform* der WHO (WHO ICTRP)
- „Klinische Prüfungen“ unter [PharmNet.Bund](http://PharmNet.Bund)

Die Suche in den Registern dient der Identifizierung aller abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die im Anwendungsgebiet liegen.

Für jedes Register wurde eine adaptierte Suchstrategie formuliert, die in Anhang 4-B detailliert dargestellt ist.

Die Suchstrategien kombinieren das zu bewertende Arzneimittel, die Wirkstoffgruppe, synonyme Begriffe und Handelsnamen. Es wurde keine Einschränkung auf die Indikation vorgenommen, um eine möglichst hohe Sensitivität zu gewährleisten.

#### **4.2.3.4 Selektion relevanter Studien**

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

Die Identifikation relevanter Studien für die verschiedenen Fragestellungen des vorliegenden Dossiers (D1, D2) erfolgt in einem 2-Schritt-Verfahren aus der für beide Fragestellungen gemeinsam durchgeführten Informationsbeschaffung.

Die Auswahl einzuschließender Studien aus den Treffern in den bibliografischen Datenbanken und den Studienregistern wurde nach Entfernung von Dubletten und unter Anwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) vorgenommen. Dazu wurde ein Titel- und Abstract-Screening durchgeführt. Treffer konnten in diesem Schritt zudem auch dann ausgeschlossen werden, wenn aus anderen bibliographischen Informationen (beispielsweise Publikationstyp) klar erkennbar war, dass es sich nicht um Vollpublikationen von Studien, sondern um Konferenzbeiträge oder Reviews handelt. Konnten Treffer anhand der Angaben in Titel und Abstract nicht sicher ausgeschlossen werden, so wurde zusätzlich der Volltext zur Einschätzung herangezogen (siehe Anhang 4-C).

Die Schritte zur Selektion der Studien wurden unabhängig von zwei Personen durchgeführt. Sofern sich bezüglich des Ein- und Ausschlusses abweichende Beurteilungen ergaben, wurden diese im abschließenden Konsensverfahren durch die am Verfahren beteiligten Personen geklärt.



#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

Von der oben an stehenden Methodik wurde nicht abgewichen. Die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse wurden für jede eingeschlossene Studie beschrieben. Die Bewertung der einzelnen Aspekte wurde für jeden Endpunkt im Bewertungsbogen in Anhang 4-F dokumentiert.

## **4.2.5 Informationssynthese und -analyse**

### **4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien**

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

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

Design und Methodik der zur Neubewertung herangezogenen randomisierten kontrollierten Studien OUTCOMES und COMBO II sind ausführlich im Abschnitt 4.3.1.2 sowie nach den Anforderungen des CONSORT-Statements im Anhang 4-E dargestellt.

Nicht-randomisierte Interventionsstudien und epidemiologische Beobachtungsstudien werden nicht zur Neubewertung des zu bewertenden Arzneimittels Alirocumab herangezogen.

---

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

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

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

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

##### 4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

In den zur Neubewertung herangezogenen randomisierten kontrollierten Studien OUTCOMES und COMBO II wurden diverse Parameter hinsichtlich der Demographie, Patientencharakteristika, Krankengeschichte, Vorbehandlung und Begleittherapie (siehe Tabelle 4-3) erhoben. Folgende sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausführlich dargestellt.

Tabelle 4-3: Übersicht der im Dossier aufgeführten Patientencharakteristika zu den RCT OUTCOMES und COMBO II

Studie	OUTCOMES	COMBO II
<i>Demographische Charakteristika</i>		
Randomisierte Studienpopulation	x	x
Alter	x	x
Altersgruppen	x	x
Geschlecht	x	x
Rasse	x	x
Gewicht	x	x
BMI	x	x
Regionen	x	x
<i>Krankheitsgeschichte</i>		
Koronare arterielle Erkrankung vor dem Index ACS-Ereignis	x	
Kardiovaskulärer Risikofaktor vor Run-In-Phase	x	

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

Weitere kardiovaskuläre Erkrankungen vor Run-in-Phase	x	
Zeit vom ACS-Ereignis bis hin zur Randomisierung	x	
Index ASC-Subtypen	x	
Revaskularisierungen zwischen ACS-Ereignis und Randomisierung	x	
Diabetes mellitus zu Baseline	x	x
Jegliche kardiovaskuläre Vorgeschichte/Risikofaktoren		x
Koronare Herzkrankheit (KHK)		x
KHK assoziiert mit einem oder mehrere Begleiterkrankungen		x
KHK-Risikoäquivalente		x
<i>Lipid-Parameter zu Baseline</i>		
LDL-C	x	x
HDL-C	x	x
Nüchtern-Triglyzeride	x	x
Lipoprotein(a)	x	x
ApoB	x	x
<i>Lipid-modifizierende Therapie (LMT)</i>		
LMT zur Randomisierung	x	x
Hochdosis Atorvastatin/Rosuvastatin	x	x
Andere LMT ohne Statine	x	x
Keine Statine oder andere LMT	x	
Rosuvastatin nach Dosis	x	x
Atorvastatin nach Dosis	x	x
Simvastatin nach Dosis		x
LMT-Kombinationsbehandlungen	x	
Andere LMT außer Statinen zur Randomisierung	x	
ApoB: Apolipoprotein B; HDL-C: <i>High-density-lipoprotein</i> -Cholesterin; KHK: Koronare Herzkrankheit; LDL-C: <i>low-density-lipoprotein</i> -Cholesterin; LMT: Lipidmodifizierende Therapie		

#### 4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierung

Der Zusatznutzen für Alirocumab im zugelassenen Anwendungsgebiet wird anhand diverser patientenrelevanter Endpunkte abgeleitet. Diese erfassen die Mortalität sowie eine Vielzahl von Morbiditäts- und Sicherheitskriterien.

##### Mortalität

Gemäß AM-NutzenV § 2 (3) besteht der Nutzen eines Arzneimittels in einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt unter anderem hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens. Mortalitätsendpunkte (Sterblichkeitsendpunkte) sind daher patientenrelevant.

In der Studie OUTCOMES wurden alle Todesfälle im Rahmen von Ereigniszeitanalysen als Wirksamkeitsparameter erhoben. Todesfälle wurden als kardiovaskulär, nicht-kardiovaskulär oder unbestimmt eingestuft. Darüber hinaus wurden alle Todesfälle auch hinsichtlich eines KHK-bedingten Todesereignisses geprüft und klassifiziert. Die Mortalität als prädefiniertes Wirksamkeitsparameter wurde in der Studie OUTCOMES anhand folgender Endpunkte erfasst:

- Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität)
- Kardiovaskulärer Tod
- KHK-bedingter Tod

Die Definitionen der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse basierten auf den FDA/CDISC Standarddefinitionen für Endpunktereignisse in kardiovaskulären Studien (*Standardized Definitions for End Point Events in Cardiovascular Trials*) und auf der Thygesen Universaldefinition für die Definition von Myokardinfarkt.

Alle Todesfälle wurden dem *Clinical Events Committee* (CEC) vorgelegt. Das Komitee prüfte die Daten des Ereignisses verblindet und validierte, ob das Ereignis dem Endpunkt entspricht. Nur die vom CEC bewerteten und validierten kardiovaskulären Ereignisse wurden für die Analysen verwendet. Ereignisse, die durch das CEC nicht klassifiziert werden konnten sowie vermutete Ereignisse des Prüfarztes, die nicht durch das CEC bestätigt werden konnten, flossen nicht in die Ergebnisanalyse ein. Detaillierte Angaben zur Operationalisierung der einzelnen Mortalitätsendpunkte finden sich in Tabelle 4-22.

In der Studie COMBO II wurde die Mortalität nicht als prädefiniertes Wirksamkeitskriterium, sondern im Rahmen der Dokumentation unerwünschter Ereignisse als Responderanalyse erhoben.

### **Morbidität**

Gemäß AM-NutzenV § 2 (3) besteht der Nutzen eines Arzneimittels in einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt unter anderem auch hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands und der Verkürzung der Krankheitsdauer.

Die Krankheitsausprägung und -schwere (Morbidität) bzw. ihre Veränderung im Studienverlauf wurden in den Studien OUTCOMES und COMBO II anhand diverser Wirksamkeitsendpunkte erhoben. Die patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte sind nachfolgend beschrieben. Sie werden für die Darstellung im Dossier der Übersichtlichkeit halber unterteilt in kardiovaskuläre Ereignisse als Einzelkomponenten und prädefinierte Kombinationsendpunkte (nur in OUTCOMES erhoben) sowie Endpunkte zur LDL-C-Regulation (in OUTCOMES und COMBO II erhoben).

- Ereigniszeitanalysen zu kardiovaskulären Ereignissen (Einzelkomponenten)
  - Nicht-tödlicher Myokardinfarkt

- Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)
- Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris
- Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung
- Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz
- Venöse thromboembolische Ereignisse
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Ereigniszeitanalysen zu kardiovaskulären Ereignissen (Kombinationsendpunkte)
  - Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (*Major Adverse Cardiovascular Event*, MACE)
  - KHK- Ereignisse
  - Schwere KHK-Ereignisse
  - Kardiovaskuläre Ereignisse
  - Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität) oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall
- LDL-C-Reduktion
  - Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration
  - Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl

### ***Kardiovaskuläre Ereignisse***

Die Definitionen der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte in der Studie OUTCOMES bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse basierten auf den FDA/CDISC Standarddefinitionen für Endpunktereignisse in kardiovaskulären Studien und auf der Thygesen Universaldefinition für die Definition von Myokardinfarkt.

Jedes verdächtige kardiovaskuläre Ereignis, das auf einen Endpunkt hindeutete sowie alle Todesfälle wurden dem CEC vorgelegt. Das Komitee prüfte die Daten des Ereignisses verblindet und validierte, ob das Ereignis dem Endpunkt entspricht. Nur die vom CEC bewerteten und validierten kardiovaskulären Ereignisse wurden für die Analysen verwendet. Ereignisse, die durch das CEC nicht klassifiziert werden konnten sowie vermutete Ereignisse des Prüfarztes, die nicht durch das CEC bestätigt werden konnten, flossen nicht in die Ergebnisanalyse ein.

Die Endpunkte „Venöse thromboembolische Ereignisse“ und „Periphere arterielle Verschlusskrankheit“ sind keine primären oder sekundären Wirksamkeitsparameter. Sie wurden anhand des Patientenprüfbogens erhoben.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung der einzelnen kardiovaskulären Endpunkte finden sich in Tabelle 4-25 und Tabelle 4-28.

In der Studie COMBO II wurden kardiovaskuläre Ereignisse nicht als prädefinierte Wirksamkeitskriterien, sondern im Rahmen der Sicherheit erhoben.

Nachfolgend werden die kardiovaskulären Einzelkomponenten kurz beschrieben, um ihre Patientenrelevanz zu verdeutlichen.

#### *Nicht-tödlicher Myokardinfarkt*

Ein Myokardinfarkt entsteht aufgrund einer lokalen Durchblutungsstörung im Herzmuskelgewebe, die durch eine Verengung eines Koronargefäßes ausgelöst wird und zum irreversiblen Untergang des umliegenden Herzmuskelgewebes und einer nachfolgenden kardialen Funktionseinschränkung führt. Diese kann in Folge zur Herzinsuffizienz führen. Myokardinfarkte gehen häufig mit einer typischen Symptomatik einher, die durch ein retrosternales Druckgefühl mit thorakalem Schmerz und in den linken Arm, zwischen die Schulterblätter oder in den Unterkiefer, den Hals oder Oberbauch ausstrahlende Schmerzen gekennzeichnet ist. Weiterhin treten häufig ein beklemmendes Engegefühl im Brustbereich, heftiger Druck oder Brennen im Brustkorb, Angst, Schwäche, Vernichtungsgefühl bis hin zur Bewusstlosigkeit, Schweißausbruch, Atemnot, Übelkeit und Erbrechen. Nicht-tödliche Myokardinfarkte haben durch die damit einhergehende Symptomatik und die in der Folge auftretende kardiale Funktionseinschränkung eine deutliche Patientenrelevanz.

#### *Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)*

Der Schlaganfall ist definiert als eine akute Episode einer fokalen oder globalen neurologischen Dysfunktion, die durch vaskuläre Schädigung des Zentralnervensystems als Folge von Blutungen (hämorrhagisch) oder Infarkten (ischämisch) verursacht wird. Das zentrale Nervensystem umfasst Gehirn, Rückenmark und Netzhaut.

Schlaganfälle sind lebensbedrohlich und bedürfen häufig einer intensivmedizinischen Betreuung. Als Folge können neben dem Tod des Patienten häufig neurologische Ausfallerscheinungen auftreten, die mindestens 24 Stunden andauern und zu lebenslangen Behinderungen führen können. Typische Folgeerscheinungen sind beispielsweise halbseitige Lähmungen, Sprachschwierigkeiten, Sehstörungen, Gleichgewichtsstörungen, Bewusstseinstörungen, Übelkeit (mit oder ohne Erbrechen), Verwirrtheit oder Amnesie.

Ischämische Schlaganfälle sind schwerwiegende Ereignisse, die durch den Tod oder die lebenslang einschränkenden neurologischen Folgeerscheinungen eine deutliche Patientenrelevanz aufweisen.

#### *Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris*

Die stabile Angina pectoris manifestiert sich in reproduzierbar mit gleicher Intensität auftretenden, anfallsartigen thorakalen, meist retrosternalen Schmerzen, Enge oder Druckgefühl, teilweise verbunden mit Luftnot oder Angst. Die Schmerzen können in beide Arme, den Hals, den Unterkiefer, den Rücken oder den Oberbauch ausstrahlen und werden durch körperliche oder psychische Belastung, Kälte oder Windexposition ausgelöst. Die Schmerzen dauern in der Regel wenige Minuten an und bessern sich durch Ruhe oder Nitroglyzeringabe. Bei der instabilen Angina pectoris treten die Beschwerden mit zunehmender Dauer und Intensität in Ruhe oder bei geringer Belastung auf. Sie reagieren verzögert auf Nitroglyzerin. Die instabile Angina pectoris kann sich aus der stabilen Form

entwickeln. Sie stellt einen akut lebensbedrohlichen Zustand dar und erfordert eine stationäre Behandlung [4].

Eine Krankenhauseinweisung hat unabhängig von ihrer Ursache eine direkte Auswirkung auf den betreffenden Patienten, welcher an der Ausübung seines beruflichen und privaten Lebens sowie seiner Pflichten und Funktionen gehindert ist. Hospitalisierungen sind folglich patientenrelevant.

Hospitalisierungen aufgrund einer instabilen Angina pectoris haben zusammenfassend eine hohe Patientenrelevanz.

#### *Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung*

Eine koronare Revaskularisierung dient der Verminderung der in Folge einer stenosierenden KHK beim Patienten eintretenden Ischämie-bedingten Symptomatik (z. B. Ischämie-bedingten Brustschmerzen) und der Verbesserung der Krankheitsprognose (z. B. durch die Vermeidung einer Kardiomyopathie oder eines Myokardinfarkts) und somit einer langfristigen Verlängerung des Überlebens. Die Erhebung Ischämie-bedingter koronarer Revaskularisierungen hat daher eine hohe Patientenrelevanz.

#### *Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz*

Eine Herzinsuffizienz ist eine kardiale Dysfunktion unterschiedlicher Ätiologie (z. B. KHK, arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern), die in Folge einer verminderten Auswurfleistung des Herzens zu einer nicht ausreichenden Blut- und somit Sauerstoffversorgung des Körpers führt. Die typische Symptomatik umfasst z. B. Dyspnoe, Müdigkeit und eine verminderte körperliche Belastbarkeit, die den Patienten in seinem Alltag einschränken [5].

Eine Krankenhauseinweisung hat unabhängig von ihrer Ursache eine direkte Auswirkung auf den betreffenden Patienten, welcher an der Ausübung seines beruflichen und privaten Lebens sowie seiner Pflichten und Funktionen gehindert ist. Hospitalisierungen sind folglich patientenrelevant.

Hospitalisierungen aufgrund einer Herzinsuffizienz haben zusammenfassend eine hohe Patientenrelevanz.

#### *Venöse thromboembolische Ereignisse*

Im Rahmen atherosklerotischer Erkrankungen kommt es in den Gefäßen zur Thrombusbildung. Diese können neben der lokalen Stenose und dem Risiko einer Unterversorgung nach Ablösung und Verschleppung über die Blutbahn auch zum Verschluss anderer Gefäßteile oder gesamter Gefäßäste und einer plötzlichen, ausgeprägten Unterversorgung führen. Die klinischen Folgen sind zum Teil lebensbedrohlich und erfordern eine schnelle Intervention.

Die Verlegung der Lungenarterie oder einer Bronchialarterie durch einen Thrombus und die dadurch ausgelöste Lungenembolie wird hauptsächlich durch die Ablösung thrombotischer Gerinnsel in den tiefen Bein- und Beckenvenen in Folge einer tiefen Venenthrombose



ausgelöst. Eine eintretende Lungenembolie führt zu Dyspnoe und Brustschmerz. Sie ist lebensbedrohlich.

Venöse thromboembolische Ereignisse haben aufgrund der schwerwiegenden, zum Teil tödlichen Begleiterscheinungen eine besondere Patientenrelevanz. Operationalisiert wurden diese über die Erhebung klinisch signifikanter Komplikationen oder Verfahren im Zusammenhang mit venösen thromboembolischen Ereignissen (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie) im Patientenprüfbogen, die nicht zum Zeitpunkt der Randomisierung geplant waren.

#### *Periphere arterielle Verschlusskrankheit*

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) entsteht durch die Stenose oder gar Okklusion von Extremitäten-versorgenden Arterien im Rahmen arteriosklerotischer Veränderungen. Es resultiert eine Störung der arteriellen Durchblutung der Extremitäten, die zu Schmerzen beim Gehen und in Ruhe sowie zu funktionellen und strukturellen Veränderungen des umliegenden Gewebes (Nekrosen, Ulzera, Gangrän) führt. Auch aufgrund der abnehmenden schmerzfreien Gehstrecke ist der Patient in seinem Alltag zunehmend eingeschränkt. Die Verhinderung von Ereignissen einer pAVK hat für den Patienten einen relevanten therapeutischen Nutzen und ist somit ein patientenrelevanter Endpunkt.

#### ***Kombinierte kardiovaskuläre Wirksamkeitsendpunkte***

Zur Erhebung des Gesundheitszustandes wurden diverse prädefinierte Kombinationen der erläuterten Einzelkomponenten zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität im Rahmen von Ereigniszeitanalysen analysiert. Aufgrund der dargelegten Patientenrelevanz der Einzelkomponenten ist die Patientenrelevanz der Kombinationen gegeben.

Nachfolgend werden die kardiovaskulären Kombinationsendpunkte kurz beschrieben, um ihre Patientenrelevanz zu verdeutlichen.

#### *Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)*

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie OUTCOMES war die Zeit bis zum Auftreten schwerer unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse (*Major Adverse Cardiovascular Event*, MACE), ein Kombinationsendpunkt folgender Einzelkomponenten:

- KHK-bedingter Tod
- Nicht-tödlicher Myokardinfarkt
- Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)
- Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris

Die vier Einzelkomponenten des Endpunktes gehen mit einer Verkürzung der Lebenszeit, Folgeschäden oder einer maßgeblichen Beeinträchtigung des Alltagslebens einher und sind jeweils patientenrelevant (siehe Erläuterungen zu den Einzelkomponenten). Der Kombinationsendpunkt MACE hat folglich Patientenrelevanz.

### *KHK-Ereignisse*

In der Studie OUTCOMES wurde als weiterer Wirksamkeitsendpunkt die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen einer Koronaren Herzkrankheit erhoben. Der Endpunkt setzt sich aus folgenden Einzelkomponenten zusammen:

- Schwere kardiovaskuläre KHK-Ereignisse (KHK-bedingter Tod, Nicht-tödlicher Myokardinfarkt)
- Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris
- Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung

Die Einzelkomponenten des Endpunktes gehen mit einer Verkürzung der Lebenszeit, Folgeschäden oder einer maßgeblichen Beeinträchtigung des Alltagslebens einher und sind jeweils patientenrelevant (siehe Erläuterungen zu den Einzelkomponenten). Die Kombination der Komponenten ist folglich patientenrelevant.

### *Schwere KHK-Ereignisse*

In der Studie OUTCOMES wurde als weiterer Wirksamkeitsendpunkt die Zeit bis zum Auftreten von schweren KHK-Ereignissen erhoben. Der Endpunkt setzt sich aus folgenden Einzelkomponenten zusammen:

- KHK-bedingter Tod
- Nicht-tödlicher Myokardinfarkt

Die Einzelkomponenten des Endpunktes gehen mit einer Verkürzung der Lebenszeit, Folgeschäden oder einer maßgeblichen Beeinträchtigung des Alltagslebens einher und sind jeweils patientenrelevant (siehe Erläuterungen zu den Einzelkomponenten). Die Kombination der Komponenten ist folglich patientenrelevant.

### *Kardiovaskuläre Ereignisse*

In der Studie OUTCOMES wurde als weiterer Wirksamkeitsendpunkt die Zeit bis zum Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen erhoben. Der Endpunkt setzt sich aus folgenden Einzelkomponenten zusammen:

- Nicht-tödliche KHK-Ereignisse
- Kardiovaskulärer Tod
- Nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall

Die Einzelkomponenten des Endpunktes gehen mit einer Verkürzung der Lebenszeit, Folgeschäden oder einer maßgeblichen Beeinträchtigung des Alltagslebens einher und sind jeweils patientenrelevant (siehe Erläuterungen zu den Einzelkomponenten). Die Kombination der Komponenten ist folglich patientenrelevant.

*Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität) oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall*

In der Studie OUTCOMES wurde die Kombination folgender Einzelkomponenten als weiterer Wirksamkeitsendpunkt prädefiniert:

- Tod jeglicher Ursache
- nicht-tödlicher Myokardinfarkt
- nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall

Die Einzelkomponenten des Endpunktes gehen mit einer Verkürzung der Lebenszeit, Folgeschäden oder einer maßgeblichen Beeinträchtigung des Alltagslebens einher und sind jeweils patientenrelevant (siehe Erläuterungen zu den Einzelkomponenten). Die Kombination der Komponenten ist folglich patientenrelevant.

***Morbidität: LDL-C-Reduktion***

Gemäß AM-NutzenV § 2 (3) besteht der Nutzen eines Arzneimittels in einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt unter anderem hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens und der Verbesserung des Gesundheitszustands und der Verkürzung der Krankheitsdauer.

Das primäre Behandlungsziel bei der Therapie von Hypercholesterinämie-Patienten ist die Verhinderung von kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität durch die Senkung der erhöhten LDL-C-Serumspiegel [6-8]. Die Senkung der LDL-C-Konzentration im Serum ist in der Zulassung neuer lipidmodifizierender Therapieregime für Patienten mit Hypercholesterinämie als primären Wirksamkeitsendpunkt von der europäischen Zulassungsbehörde (*European Medicines Agency*, EMA) akzeptiert [9].

In den Studien OUTCOMES und COMBO II wurde die prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration im Serum als patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt erhoben. In der Studie COMBO II wurde zudem der Anteil der Patienten mit einer finalen LDL-C-Konzentration unter 70 mg/dl ausgewertet.

*Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration*

LDL-C spielt als kausaler Faktor der Atherosklerose eine zentrale Rolle bei der Entstehung pathologischer Gefäßveränderungen, die zur Bildung atherosklerotischer Plaques und über eine schrittweise Gefäßverengung bis hin zum vollständigen Gefäßverschluss führen können. Kommt es zu einer hochgradigen Gefäßverengung oder zu einem Verschluss infolge einer Thrombenbildung nach einer Plaqueruptur, können die Folgen – je nach betroffener Arterie – kardiovaskuläre Ereignisse, wie Herzinfarkt, Schlaganfall, Aortenaneurysma oder arterielle Verschlusskrankheit der Extremitäten sein. Die positive Korrelation zwischen hohen Cholesterin- und insbesondere hohen LDL-C-Konzentrationen im Blut und dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ist seit Jahrzehnten bekannt und wurde durch Studien zur Pathophysiologie [10], epidemiologischen Studien [11, 12], genetische Studien [12-15] sowie durch zahlreiche Meta-Analysen klinischer Studien (RCT) [16-20] hinreichend belegt.

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

### Mendelsche Randomisierungsstudien

In den letzten Jahren konnte durch Mendelsche Randomisierungsstudien und Meta-Analysen belegt werden, dass genetische Polymorphismen, die mit lebenslang erniedrigten LDL-C-Werten assoziiert sind, mit einem verringerten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einhergehen [13-15, 24]. So zeigten Linsel-Nitschke et al., dass homozygote Träger einer genetischen Variante des LDL-Rezeptors, die mit einer Reduktion des LDL-C-Spiegels um 7,35 mg/dl assoziiert ist, ein um 18 % verringertes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen haben [14]. Ference et al. untersuchten den Einfluss genetischer Polymorphismen in sechs verschiedenen Genen (neben PCSK9 auch LDLR, SORT1, HMGCR, ABCG8 und APOE) auf die LDL-C-Serumkonzentration und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse [13]. Die untersuchten genetischen Varianten waren mit einer Senkung des LDL-C um 2,6-16,7 mg/dl sowie einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos um 6 – 28 % assoziiert. Der Zusammenhang zwischen LDL-C-Senkung und kardiovaskulärer Risikoreduktion war log-linear, mit einer Risikoreduktion von etwa 55 % pro mmol/l (38,7 mg/dl) LDL-C-Senkung. Der Befund, dass sich das Ausmaß der klinischen Risikoreduktion proportional zum Ausmaß der LDL-C-Senkung verhält, wurde auch in weiteren Studien bestätigt. So untersuchten Ference et al. auch den Einfluss genetischer Polymorphismen des HMG-CoA-Reduktase-Gens und des NPC1L1-Gens auf das kardiovaskuläre Risiko [14]. Dies ist von besonderer Bedeutung, da es sich bei dem Enzym HMG-CoA-Reduktase um den Angriffspunkt der Statine und bei dem Steroltransporter NPC1L1 um den Angriffspunkt von Ezetimib handelt. In der Studie zeigte sich, dass Polymorphismen beider Gene, die zu einer jeweiligen Reduktion des LDL-C um 2,4-2,9 mg/dl führen, das Risiko für Myokardinfarkt oder kardiovaskulären Tod um etwa 5 % senken. Bei einer Kombination dieser Polymorphismen kommt es zu einem additiven Effekt auf die LDL-C-Konzentration und das kardiovaskuläre Risiko [14].

Zusammenfassend kann man aus den Mendelschen Randomisierungsstudien schlussfolgern, dass der Mechanismus, der zur Senkung des LDL-C führt, für die Reduktion des kardiovaskulären Risikos keine wesentliche Rolle spielt. Entscheidend für das Ausmaß der

Risikoreduktion sind allein die Dauer und das Ausmaß der LDL-C-Senkung. Dies gilt zumindest für Mechanismen, die letztlich über die Regulation des LDL-Rezeptors zur LDL-C-Senkung führen, wie z.B. die HMG-CoA-Reduktase, PCSK9 und NPC1L1, die als Angriffspunkte für Statine, PCSK9-Inhibitoren und Ezetimib auch für die medikamentöse LDL-C-Senkung von zentraler Bedeutung sind.

Die Pathogenese von kardiovaskulären Ereignissen ist ein über Jahrzehnte langsam fortschreitender Prozess. Aus diesem Grund führen genetisch bedingte, lebenslang niedrige LDL-C-Werte zu einer deutlich stärkeren Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse als eine LDL-C-Senkung durch medikamentöse Interventionen, die meist erst im fortgeschrittenen Alter begonnen wird [13]. Dennoch konnte die Risikoreduktion durch Senkung des LDL-C auch in unterschiedlichsten Interventionsstudien nachgewiesen werden.

### Medikamentöse Interventionsstudien

Es existieren eine Reihe klinischer Studien, die die Senkung des kardiovaskulären Risikos durch PCSK9-Inhibitoren untersuchen. Eine erste Meta-Analyse von bereits abgeschlossenen Phase-II- und -III-Studien von Alirocumab und Evolocumab deutet bereits auf eine Reduktion der Mortalität und der Inzidenz von Myokardinfarkten bei Patienten, die mit einem der beiden Antikörper behandelt wurden, hin [25]. Die Behandlung mit den monoklonalen anti-PCSK9-Antikörpern führte zu einer mittleren Differenz in der prozentualen LDL-C-Senkung gegenüber den Vergleichstherapien von (MWD [95 %-KI]: -47,49 % [-69,64 %; -25,35 %]; p-Wert < 0,001) und einer signifikanten Reduktion der Myokardinfarktrate (OR [95 %-KI]: 0,49 [0,26; 0,93]; p=0,030) sowie zu einer numerischen Verringerung der kardiovaskulären Mortalität (OR [95 %-KI]: 0,50 [0,23; 1,10]; p=0,084). Die Heterogenität der meta-analytisch zusammengefassten Studien war gering. Die größte der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien ist die ODYSSEY LONG TERM-Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit einer Behandlung von Hypercholesterinämie-Patienten mit Alirocumab in Kombination mit einer maximal tolerierten Statintherapie mit oder ohne weitere LMT vergleicht. Für diese Studie wurde zusätzlich eine Post-hoc-Analyse zum Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen nach 78 Wochen Behandlung durchgeführt, in der ein kombinierter Endpunkt aus Tod infolge koronarer Herzkrankheit, Myokardinfarkt, Schlaganfall sowie instabiler Angina pectoris mit Hospitalisierung ausgewertet wurde [26]. Dabei zeigte sich durch die Behandlung mit Alirocumab eine signifikante Reduktion der Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen um nahezu 50 %, bei einer mittleren Differenz in der prozentualen LDL-C-Senkung von 62 %. Auch in den Studien OSLER-1 und OSLER-2 mit Evolocumab, die nicht in die oben genannte Meta-Analyse von Navarese et al. einbezogen wurden, konnte eine ähnliche kardiovaskuläre Risikoreduktion beobachtet werden [27]. Bei den OSLER-Studien handelt es sich um einjährige Open-label-Extensionsstudien, in denen unerwünschte Ereignisse als primärer Endpunkt erhoben wurden. Dabei zeigte sich ebenfalls eine Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse durch Behandlung mit Evolocumab um etwa 50 %, bei einer mit Alirocumab vergleichbaren mittleren Differenz in der prozentualen LDL-C-Senkung gegenüber Standardtherapie von 61 %.

Vor allem für die Statintherapie gibt es inzwischen breite gesicherte Evidenz für den linearen Zusammenhang zwischen LDL-C-Senkung und kardiovaskulärem Risiko [16-20, 28-30]. So wurde in verschiedenen Meta-Analysen der Cholesterol Treatment Trialist Collaboration (CTTC) nachgewiesen, dass eine LDL-C-Senkung durch Statine um 1 mmol/l (38,7 mg/dl) zu einer relativen Risikoreduktion der Inzidenz von vaskulären Ereignissen von etwa 21 % führt (siehe Abbildung 4-1; schwarze Gerade) [17, 18].

Das hier verwendete lineare Regressionsmodell liefert eine Gerade (mit angenommenen Nulldurchgang), von der die relative Risikoreduktion je nach LDL-C-Reduktion abzuschätzen ist. Die Datenpunkte der einzelnen Studien suggerieren jedoch einen möglicherweise sigmoiden (S-förmigen) Verlauf des Zusammenhangs zwischen LDL-C-Senkung und Risikoreduktion. Ein flacher Anstieg bei geringer LDL-C-Senkung sowie eine Abflachung bei einer sehr hohen LDL-C-Senkung spiegelt auch die Behandlungsrealität wieder, da eine mehr als 100%-ige Reduktion der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse unmöglich ist. Auf Basis der Annahme eines sigmoiden Zusammenhangs führte Sanofi nichtlineare Regressionen mit den Funktionen *tangens hyperbolicus* (grüne Kurve) und *arcus tangens* (rote Kurve) sowie eine lineare Regression (blaue Gerade) jeweils ohne angenommenen Nulldurchgang durch, die ebenfalls in Abbildung 4-1 dargestellt sind [31].<sup>5</sup> Die gewichtete Summe der Abweichungsquadrate ist bei den sigmoiden Modellen *tangens hyperbolicus* (9,2203) und *arcus tangens* (9,1149) geringer als bei dem linearen Modell (10,5809), was für die Anwendung eines sigmoiden Modells spricht. Auch mit den sigmoiden Modellen liegt bei einer LDL-C-Senkung von 1 mmol/l die relative Risikoreduktion der Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen bei ca. 21 %. Somit bleibt der generelle Zusammenhang zwischen kardiovaskulärem Risiko und LDL-C-Senkung bestehen. Die Modelle zeigen einen möglichen nachvollziehbaren Zusammenhang von LDL-C-Senkung und kardiovaskulärer Risikoreduktion.

---

<sup>5</sup> In der Publikation von Baiget et. al sind zwar die Mittelwertdifferenzen für LDL-C auf Studienebene zu finden, nicht aber die relative Risikoreduktion der einzelnen Studien für kardiovaskuläre Ereignisse, so dass diese zusammen mit den zugehörigen Standardfehlern durch Digitalisierung der Grafik gewonnen werden mussten.

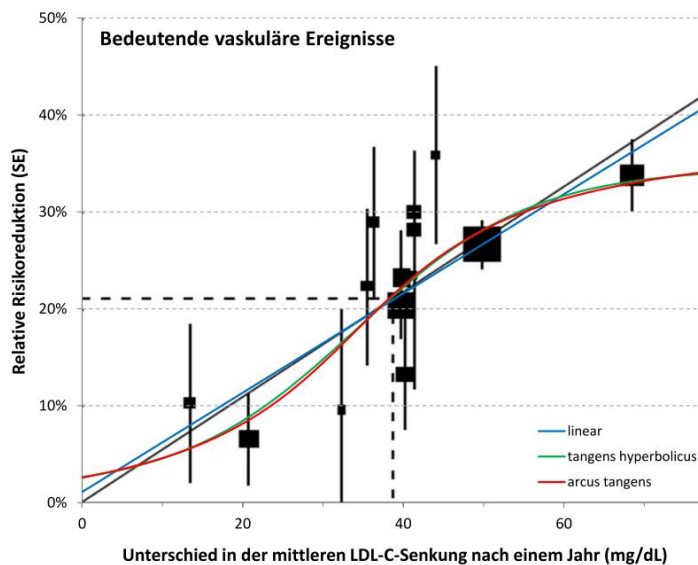


Abbildung 4-1: Relative Risikoreduktion der Inzidenz vaskulärer Ereignisse<sup>6</sup> durch die Senkung von LDL-C durch Statine<sup>7</sup>

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

Die bei Baigent et al. beobachtete Risikoreduktion ist unabhängig vom Alter und Geschlecht der Patienten sowie unabhängig von vorausgegangenen kardiovaskulären Ereignissen oder dem Vorliegen von Komorbiditäten wie Diabetes mellitus [19]. Die Beziehung zwischen LDL-C-Senkung und kardiovaskulärer Risikoreduktion besteht sowohl bei hohen als auch bei

<sup>6</sup> Vaskuläre Ereignisse sind definiert als tödlicher und nicht-tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall sowie koronare Revaskularisation.

<sup>7</sup> modifiziert nach Baigent et al. [17]

niedrigen LDL-C-Ausgangswerten, so dass auch bei Patienten mit einem geringeren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse eine Senkung des LDL-C zu einer weiteren Risikoreduktion führt [16]. Alle Meta-Analysen zeigen, dass das kardiovaskuläre Risiko umso stärker sinkt, je tiefer die LDL-C-Serumkonzentration gesenkt wird. Dies gilt auch auf patientenindividueller Ebene [29, 30]. In der SATURN-Studie konnte des Weiteren nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit symptomatischer koronarer Herzkrankheit durch eine starke Senkung des LDL-C unter den Zielwert von 70 mg/dl mit einer Hochdosis-Statintherapie eine signifikante Abnahme der Größe der atherosklerotischen Plaques erreicht werden kann [32]. Das bedeutet, die Senkung des LDL-C unter 70 mg/dl führt nicht nur zu einer verlangsamten Progression der Atherosklerose, sondern zu einer Regression der pathologischen Gefäßveränderungen. Bei ausreichend starker Verringerung der LDL-C-Serumkonzentration ist der Prozess der Atherosklerose also reversibel. Dieser Befund konnte auch durch die Meta-Analyse von Gao et al. bestätigt werden [33].

Die Studie IMPROVE-IT ist die erste doppelblinde, randomisierte klinische Studie, in der eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch ein Nicht-Statins belegt werden konnte [34]. In der Studie wurden Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit Simvastatin und Placebo oder Simvastatin und Ezetimib behandelt. Die Kombination aus Simvastatin und Ezetimib führte im Vergleich zur Behandlung mit Simvastatin allein zu einer zusätzlichen Senkung des mittleren LDL-C um 15,8 mg/dl, was einer weiteren Senkung um 24 % entspricht, und reduzierte dadurch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse im Verlauf von sieben Jahren um 6,4 %. Die Studie stützt die Hypothese, dass auch bei niedrigen LDL-C-Ausgangswerten eine weitere Senkung des LDL-C unter den empfohlenen Zielwert von 70 mg/dl (1,8 mmol/l) zu einer klinisch relevanten Reduktion der Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen führt [35]. Das Ausmaß der beobachteten Risikoreduktion spiegelt den in den Statin-Meta-Analysen beobachteten Zusammenhang von LDL-C-Senkung und Risikoreduktion wieder.

Um dies zu verdeutlichen, führte Sanofi eine weitere Regressionsanalyse mit den Daten der IMPROVE-IT-Studie, der OSLER-1/-2-Studien sowie der ODYSSEY LONG TERM zusätzlich zu den in Abbildung 4-1 gezeigten Studien durch (Abbildung 4-2) [34]. Dabei zeigte sich eine sehr ähnliche Lage der sigmoiden und linearen Regressionlinien im Vergleich zur obigen Analyse. Vor allem im Bereich sehr großer LDL-C-Senkung spricht die Analyse dafür, dass ein linearer Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der LDL-C-Senkung und der relativen Risikoreduktion besteht, auch wenn ein späteres Abflachen der Kurve wahrscheinlich ist (da eine Risikoreduktion von über 100 % nicht möglich ist). Die in den Studien LONG TERM und OSLER-1/-2 beobachtete Reduktion des kardiovaskulären Risikos übertrifft sogar die anhand der Regressionsgerade zu erwartende Risikoreduktion. Das bedeutet, dass auch die LDL-C-Senkung durch Nicht-Statine, wie Ezetimib und die PCSK9-Inhibitoren Alirocumab und Evolocumab, die alle letztendlich ihre Wirkung über den LDL-Rezeptor vermitteln, zu einer vergleichbaren Risikoreduktion in Abhängigkeit vom Ausmaß der erzielten LDL-C-Reduktion führt.



Die Risikoreduktion infolge der LDL-C-Senkung ist somit unabhängig vom LDL-C-senkenden Wirkmechanismus des Arzneimittels.

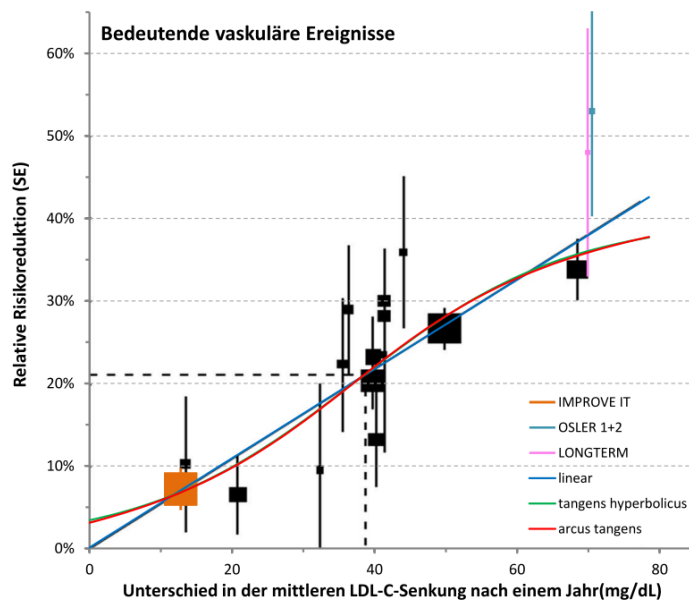


Abbildung 4-2: Relative Risikoreduktion der Inzidenz vaskulärer Ereignisse<sup>8</sup> durch die LDL-C-Senkung durch Statine, Ezetimib, Alirocumab und Evolocumab<sup>9</sup>

Einen weiteren Beleg für die Verringerung des kardiovaskulären Risikos durch die LDL-C-Senkung durch ein Nicht-Statin erbrachte die kürzlich veröffentlichte Studie FOURIER [36]. In dieser Studie wurden Patienten mit einer klinisch manifestierten kardiovaskulären Erkrankung mit dem PCSK9-Inhibitor Evolocumab im Vergleich zu Placebo zusätzlich zu einer individuell optimierten Statintherapie über einen Zeitraum von 26 Monaten im Median behandelt. Die Behandlung mit Evolocumab führte im Vergleich zum Kontrollarm neben einer 59%igen LDL-C-Senkung zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos für Myokardinfarkte und Schlaganfälle um 27 % bzw. 21 % [36].

<sup>8</sup> Statin-Studien (schwarze Symbole): Vaskuläre Ereignisse sind definiert als tödlicher und nicht-tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall sowie koronare Revaskularisation. IMPROVE-IT: Vaskuläre Ereignisse sind definiert als tödlicher und nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, instabile Angina pectoris mit erforderlichem Krankenhausaufenthalt sowie koronare Revaskularisation. OSLER-Studien: Vaskuläre Ereignisse sind definiert als Tod, Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris mit erforderlichem Krankenhausaufenthalt, koronare Revaskularisation, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke sowie Herzinsuffizienz mit erforderlichem Krankenhausaufenthalt. LONG TERM: Vaskuläre Ereignisse sind definiert als tödlicher und nicht-tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall sowie Krankenhausaufenthalt infolge instabiler Angina pectoris.

<sup>9</sup> modifiziert nach Baigent et al. 2005 [17]

### Nicht-medikamentöse Interventionsstudien

Durch die POSCH-Studie wurde gezeigt, dass auch durch nicht-medikamentöse LDL-C-senkende Interventionen das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse reduziert werden kann. Es handelt sich dabei um eine 1975 begonnene Studie, in der die Wirksamkeit einer operativen Entfernung eines Teils des Dünndarms in Bezug auf LDL-C-Senkung und Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit vorhergehendem Myokardinfarkt untersucht wurde [37]. Fünf Jahre nach Operation war die LDL-C-Serumkonzentration im Vergleich zu den Probanden der Kontrollgruppe um 37,7 % gesenkt, während in Bezug auf Mortalität nur ein Trend zugunsten der Interventionsgruppe, jedoch kein signifikanter Unterschied bestand. Nach weiteren fünf Jahren Beobachtungszeit zeigte sich jedoch für alle klinischen Endpunkte ein signifikanter Vorteil in der Gruppe der operierten Patienten, so war z.B. die Rate der kardiovaskulären Mortalität um 33 % reduziert [38].

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

#### *Anteil der Patienten mit LDL-C-Konzentration <70 mg/dl*

Die europäischen Leitlinien zur Behandlung von Hypercholesterinämie und Prävention von kardiovaskulären Ereignissen definieren abgestufte LDL-C-Zielwerte für Patienten mit Hypercholesterinämie [6, 7, 39]. Diese Zielwerte basieren auf den oben erläuterten Befunden klinischer Studien und Meta-Analysen, die einen linearen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der LDL-C-Senkung und der Reduktion des kardiovaskulären Risikos zeigen. In den Leitlinien werden die jeweiligen Zielwerte in Abhängigkeit vom individuellen Risikoprofil des Patienten definiert. Für die Planung der ODYSSEY-Studien war die Risikokategorisierung der ESC-Leitlinie von 2011 maßgeblich [39].

Für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko gilt laut Leitlinien ein LDL-C-Wert < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) oder eine mindestens 50 %ige LDL-C-Senkung als Ziel der lipidsenkenden Therapie. Als Patienten mit einem sehr hohen Risiko werden alle Hypercholesterinämie-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, Typ-2- sowie Typ-1-Diabetes mit bestehenden Organschäden, moderatem oder schwerem Nierenversagen

oder Patienten mit einem 10-Jahres-Risiko für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis laut SCORE<sup>10</sup>  $\geq 10\%$  definiert [6, 7].

Für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko gilt ein LDL-C-Wert  $< 100$  mg/dl (2,5 mmol/l) als Ziel der lipidsenkenden Therapie. Als Patienten mit einem hohen Risiko werden alle Hypercholesterinämie-Patienten mit einem ausgeprägten Risikofaktor, wie familiärer Hypercholesterinämie oder schwerem Bluthochdruck, oder Patienten mit einem 10-Jahres-Risiko für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis laut SCORE  $\geq 5\%$  und  $< 10\%$  definiert [6, 7].

Laut Leitlinien sollte für Patienten mit moderatem Risiko ein LDL-C-Zielwert von  $< 115$  mg/dl angestrebt werden. Andererseits sollte eine medikamentöse Therapie bei Patienten mit moderatem Risiko ab einem LDL-C  $\geq 100$  mg/dl erwogen werden [6, 7]. Deshalb wurde auch für Patienten mit moderatem Risiko ein LDL-C-Wert von  $< 100$  mg/dl als Ziel festgelegt.

### Sicherheit

Gemäß AM-NutzenV § 2 (3) besteht der Nutzen eines Arzneimittels in einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt insbesondere auch hinsichtlich der Vermeidung von Nebenwirkungen.

Die Sicherheit und Verträglichkeit eines Arzneimittels zeigt sich anhand der Häufigkeit und Schwere von unerwünschten Ereignissen, die im zeitlichen Zusammenhang mit seiner Einnahme auftreten unabhängig davon, ob diese maßgeblich mit der Einnahme der Studienmedikation in kausalem Zusammenhang standen. In der frühen Nutzenbewertung werden diese auch ohne Beweis eines kausalen Zusammenhangs häufig unter der Bezeichnung „Nebenwirkungen“ aufgeführt.

Die Sicherheit wurde anhand internationaler Standards erfasst und anhand des medizinischen Wörterbuches für regulatorische Aktivitäten (MedDRA), in der zu Datensperre bei Sanofi vorliegenden Version, nach bevorzugter Benennung (*preferred term*, PT) und zugehöriger Systemorganklasse (*system organ class*, SOC) kodiert.

Alle nachfolgend genannten Endpunkte zur Darstellung unerwünschter Ereignisse sind aufgrund ihrer Bedeutung für den Patienten relevant für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens.

Folgende patientenrelevante Sicherheitsendpunkte sind im Dossier dargestellt:

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge

---

<sup>10</sup> SCORE: *Systematic Coronary Risk Evaluation*

- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)
- Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) sind definierte unerwünschte Ereignisse (schwerwiegende oder nicht schwerwiegende), die gemäß Protokoll überwacht, dokumentiert und verwaltet werden müssen. Folgende UESI waren gemäß statistischem Analyseplan in den Studien OUTCOMES und COMBO II prädefiniert:

- Allergische Ereignisse (unterschiedlich operationalisiert in den Studien OUTCOMES und COMBO II; siehe Tabelle 4-35)
- Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle
- $ALT \geq 3$  ULN oder  $ALT \geq 2 \times$  Baselinewert (wenn  $ALT$  zu Baseline  $\geq$  ULN)
- Hämolytische Anämie
- Neurologische Ereignisse
- Neurokognitive Störungen
- Leberfunktionsstörungen
- Diabetes mellitus oder diabetische Komplikationen
- Neuer Diabetes mellitus (nur für OUTCOMES definiert)
- Katarakt (nur für OUTCOMES definiert)
- Ophthalmische Ereignisse (nur für COMBO II definiert)

In der Studie COMBO II wurden im Rahmen der Sicherheitsanalysen zusätzlich die folgenden Endpunkte zu unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen erhoben. Die vermuteten oder bestätigten kardiovaskulären Ereignisse, die von der Randomisierung bis zur Follow-Up-Visite auftraten, wurden alle dem CEC zur Bewertung hinsichtlich folgender Ereignisse vorgelegt:

- KHK-bedingter Tod
- Nicht-tödlicher Myokardinfarkt
- Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)
- Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris
- Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz
- Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung

Zusätzlich erfolgte eine Klassifizierung aller Todesursachen.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung der einzelnen Sicherheitsendpunkte finden sich im Abschnitt 4.3.1.3.1.5 in Tabelle 4-35. Die unerwünschten kardiovaskulären Ereignisse wurden nur in der Studie COMBO II gesondert ausgewertet. In der Studie OUTCOMES gingen diese in die Morbiditätsanalysen und nicht in die Sicherheitsanalysen ein.

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>11</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>12</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>13</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

---

<sup>11</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

<sup>12</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>13</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Zur Neubewertung von Alirocumab im derzeit zugelassenen Anwendungsgebiet wurden die randomisierten kontrollierten Langzeitstudien OUTCOMES und COMBO II herangezogen.

Tabelle 4-21 gibt eine Übersicht der in den Studien OUTCOMES und COMBO II erhobenen patientenrelevanten Endpunkte. In beiden Studien wurden neue medizinische Daten zum bewertenden Arzneimittel Alirocumab erhoben. Die Tabelle verdeutlicht, dass nur wenige der Vielzahl an Endpunkten in beiden Studien erhoben wurden. Für die Mehrzahl der Endpunkte ist eine metaanalytische Zusammenfassung daher nicht möglich, weil nur Daten aus einer Einzelstudie vorliegen.

Für den Endpunkt „Prozentuale Änderung der berechneten LDL-C-Konzentration von Baseline bis Studienende“ sowie diverse Sicherheitsendpunkte (Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge, UESI) liegen Ergebnisse aus beiden Studien vor.

Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse war jedoch auch hier aus medizinischen und methodischen Gründen nicht gegeben.

Aus medizinischer Sicht ist die Patientenpopulation aufgrund unterschiedlicher Einschlusskriterien nicht ausreichend vergleichbar. Die Studie OUTCOMES untersuchte das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten, die 4-52 Wochen vor Randomisierung ein akutes Koronarsyndrom (ACS) erlitten haben und deren Lipidparameter trotz leitlinienkonformer, statinintensiver LMT nicht ausreichend kontrolliert werden konnten ( $\text{LDL-C} \geq 70 \text{ mg/dl}$  oder  $\text{Apo B} \geq 80 \text{ mg/dl}$  oder  $\text{non-HDL-C} \geq 100 \text{ mg/dl}$ ). ACS war definiert als Herzinfarkt mit oder ohne ST-Intervall-Hebung (STEMI, NSTEMI) im EKG oder einer instabilen Angina pectoris. In der Run-In-Phase wurde die patientenindividuelle Statintherapie intensiviert bevor die Randomisierung erfolgte. Die Studie COMBO II untersuchte Patienten mit Hypercholesterinämie und etablierter koronarer Herzkrankheit (KHK) oder KHK-Risikoäquivalenten, die mit einer statinintensiven LMT nicht ausreichend kontrolliert werden konnten ( $\text{LDL-C} \geq 70 \text{ mg/dl}$  mit dokumentierter kardiovaskulärer Erkrankung definiert als KHK, ischämischer Schlaganfall oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit oder  $\text{LDL-C} \geq 100 \text{ mg/dl}$  ohne dokumentierte vorhergehende kardiovaskuläre Krankengeschichte). Eine zeitliche Eingrenzung für das Auftreten der KHK-Ereignisse bestand nicht. Vor Randomisierung fand zudem keine Therapieeskalation in der Run-in-Phase statt. Die Patienten beider Studien unterscheiden sich daher stark in ihren grundlegenden Charakteristika zu Studieneinschluss und sind für die gemeinsame Auswertung der erhobenen Daten im Rahmen einer Metaanalyse aus medizinischer Sicht nicht ausreichend vergleichbar.

Aus methodischer Sicht sind die Studiendaten auch aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern nicht ausreichend vergleichbar (COMBO II: 24 Monate  $\cong$  104 Wochen); OUTCOMES<sub>Median</sub>: ~ 31 Monate).

Zudem gibt es zwischen den beiden Studien relevante Unterschiede bei der Operationalisierung kardiovaskulärer und unerwünschter Ereignisse.

Unter Betracht der oben genannten Gründe sind die Voraussetzungen für eine metaanalytische Zusammenfassung der Daten zu patientenrelevanten Endpunkten der Studien OUTCOMES und COMBO II hier nicht gegeben.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

#### Sensitivitätsanalysen in der Studie OUTCOMES

Zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab wurden verschiedene a priori geplante Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt „Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (*Major Adverse Cardiovascular Event*, MACE)“ durchgeführt, um die Robustheit des Effektes von Alirocumab nachzuweisen (siehe unten).

Die Ergebnisse der durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die jeweiligen Hauptanalysen. Sie sind daher nicht relevant für die Ableitung des Zusatznutzens und werden im vorliegenden Modul nicht dargestellt. Die Ergebnisse der supportiven Analysen können den Studienunterlagen entnommen werden.

Für die post hoc ausgewertete mST-Population liegen keine Sensitivitätsanalysen vor.

#### ***Bewertung des primären Wirksamkeitsendpunktes „MACE“ gemäß Prüfarzt***

Die Sensitivitätsanalyse des primären Endpunktes „MACE“ beinhaltet alle Ereignisse von der Randomisierung bis zum Studienende (*Common Study End Date*, CSED), die mittels endgültiger Diagnose des Prüfarztes klassifiziert und nicht dem CEC bestätigt wurden. Dabei entsprach die verwendete statistische Methodik der für die primäre Wirksamkeitsanalyse definierten Methodik.

Da die Kategorisierung von Todesfällen als KHK-bedingter Tod vom Prüfarzt nicht angefordert wurde, werden „KHK-bedingte Todesfälle gemäß Prüfarzt“ alle Todesfälle umfassen, bei denen als primäre Todesursache "Akuter Myokardinfarkt", "Plötzlicher Herztod", "Herzinsuffizienz oder kardiogener Schock" durch den Arzt vermerkt wurde. Die Kategorie "unbestimmte Todesursache" gemäß Prüfarzt wird ebenfalls in diesen Endpunkt einbezogen. Die Übereinstimmungsrate zwischen der Bewertung eines Ereignisses durch den

Prüfarzt und Bestätigung durch das CEC wurde für alle bewerteten kardiovaskulären Endpunkte nach Ereignistyp bestimmt.

***Ausschluss von „Tod aufgrund unbestimmter Ursache“ und „Schlaganfall aufgrund unbestimmter Ursache“ aus dem primären Wirksamkeitsendpunktes „MACE“***

Der Kombinationsendpunkt „MACE“ wird zusätzlich unter Ausschluss der Todesfälle und Schlaganfälle ausgewertet, die durch das CEC als „aufgrund unbestimmter Ursache“ klassifiziert wurden. Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen konnte der positive Effekt einer Behandlung mit Alirocumab auf den primären Endpunkt MACE unabhängig von der Bewertung des primären Endpunktes durch den Prüfarzt oder das unabhängige CEC bestätigt und somit die Robustheit des positiven Effektes nachgewiesen werden.

**Sensitivitätsanalysen in der Studie COMBO II**

Für den primären Endpunkt „Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 104 Wochen“ waren in der Studie COMBO II keine Sensitivitätsanalysen a priori geplant.

**4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

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

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

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen.



Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

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

In den Studien OUTCOMES und COMBO II wurden alle a priori geplanten Subgruppen hinsichtlich möglicher Effektmodifikationen untersucht. Zusätzlich wurden Effekte in post hoc definierten Subgruppen berechnet.

Die gemäß Modulvorlage erforderlichen Subgruppenmerkmale „Geschlecht“, „Alter“, „Zentrums- und Ländereffekte“ und „Krankheitsschwere bzw. -Stadium“ wurden dabei für alle Endpunkte beider Studien untersucht. Für die Subgruppe „Region“, die im Rahmen der Zentrums- und Ländereffekte herangezogen wird, waren zwei Kategorien prädefiniert: zum einen Nordamerika, Südamerika, Osteuropa, Westeuropa, Asien, Rest der Welt zum anderen USA und Nicht-USA.

### **Subgruppenanalysen in der Studie OUTCOMES**

Tabelle 4-4 gibt einen Überblick über alle Subgruppenanalysen für die Endpunkte der Studie OUTCOMES.

Im Studienprotokoll sind a priori Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt „MACE“ definiert. Die Trennpunkte dieser Subgruppen wurden wie im Studienprotokoll bzw. SAP angegeben gewählt. Die Trennpunkte der Subgruppenkategorien entsprachen den in der Indikation üblichen Einteilungen.

Zusätzlich wurden für den primären Endpunkt „MACE“ folgende Subgruppen post hoc definiert:

- Baseline LDL-C-Konzentration ( $<100$ ,  $\geq 100$  mg/dl)
- maximal tolerierte Statin-Vortherapie (ja, nein)

Das Kriterium der LDL-C-Konzentration ( $<100$ ,  $\geq 100$  mg/dl) zu Baseline wird im Rahmen der Hypercholesterinämie (siehe Anwendungsgebiet von Alirocumab) zur Abgrenzung der Krankheitsschwere herangezogen.

Die Untersuchung von Effektunterschieden zwischen den Patienten mit und ohne maximal tolerierter Statin-Vortherapie ermöglicht eine Bewertung der Übertragbarkeit der Studiendaten von der mST-Population auf die Gesamtpopulation der Studie.

Für alle weiteren Endpunkte der Studie OUTCOMES waren keine Subgruppen a priori definiert. Post hoc wurden hier die Subgruppenanalysen „Geschlecht“, „Alter“, „Zentrums-

und Ländereffekte“ (durch die Subgruppe „Region“) und „Krankheitsschwere bzw. Stadium“ (durch die Subgruppe „LDL-C-Konzentration zu Baseline“) durchgeführt. Darüber hinaus wurden auch hier die Effekte einer „maximal tolerierten Statin-Vorthherapie (ja, nein)“ untersucht.

Die Subgruppe „Statindosis zur Randomisierung (Hochdosis Atorvastatin/Rosuvastatin, jedes andere Statin, kein Statin)“ diente vornehmlich der Analyse des Teilanwendungsgebiets D2 (Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikation nicht infrage kommt; statintolerante). Der statintolerante Anteil der Patienten umfasste lediglich 2,4 % der gesamten Studienpopulation. Aufgrund der geringen Raten kardiovaskulärer Ereignisse ist daher von einem enormen Verlust der statistischen Nachweiskraft auszugehen. Etwa 40 % der Patienten in beiden Studienarmen bekamen zudem über den Studienverlauf aufgrund medizinischer Indikation keine lipidmodifizierende Therapie. Es ist somit unklar, ob die Umsetzung der Vergleichstherapie vollständig der zVT entspricht. Die Datenauswertungen für das Teilanwendungsgebiet D2 sind daher nur ergänzend im Abschnitt 4.3.1.3.2 bei „Subgruppenanalysen – RCT“ dargestellt.

Tabelle 4-4: Übersicht der für die Endpunkte der Studie OUTCOMES durchgeführten Subgruppenanalysen

<i>OUTCOMES</i>	<b>Endpunkte</b>			
	MACE (Primärer Endpunkt)	Mortalität	Morbidität	Sicherheit
Subgruppen				
Geschlecht (männlich, weiblich)	x	x <sup>b</sup>	x <sup>b</sup>	x <sup>b</sup>
Alter (<65, ≥65 Jahre)	x	x <sup>b</sup>	x <sup>b</sup>	x <sup>b</sup>
Rasse (weiß, schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch, andere)	x			
Land <sup>a</sup>	x			
Region (Nord-, Südamerika, Ost-, Westeuropa, Asien, Rest der Welt)	x	x <sup>b</sup>	x <sup>b</sup>	x <sup>b</sup>
Region (USA, Nicht-USA)	x			
Zeit seit ACS-Ereignis <sup>c</sup>	x			
BMI (<30, >30 kg/m <sup>2</sup> )	x			
Alter (<65, ≥65 – <75, ≥75 Jahre)	x			
Ethnie (hispanisch/latino, nicht hispanisch/nicht latino)	x			
Statindosis zur Randomisierung (Hochdosis Atorvastatin/Rosuvastatin, jedes andere Statin, kein Statin)	x	x <sup>b</sup>	x <sup>b</sup>	x <sup>b</sup>
Diabetes mellitus zu Baseline (Diabetes, Prädiabetes/Normoglykämisch)	x			
Diabetes Mellitus Status zu Baseline (Diabetes, Prädiabetes, Normoglykämisch)	x			
Baseline LDL-C (<80, ≥80 – <100, ≥100 mg/dl)	x			

Index ACS Event (UA, STEMI, NSTEMI)	x			
Vorausgegangener Schlaganfall (ja, nein)	x			
Baseline Non-HDL-C (<110, ≥110 – <130, ≥130 mg/dl)	x			
Baseline Apo B (<75, ≥75 – <90, ≥90 mg/dl)	x			
Baseline Lp(a) (<50, ≥50 mg/dl)	x			
Baseline hsCRP (<2, ≥2 mg/L)	x			
Baseline LDL-C (<100, ≥100 mg/dl)	x <sup>b</sup>	x <sup>b</sup>	x <sup>b</sup>	x <sup>b</sup>
Maximal tolerierte Statin-Vortherapie (ja, nein)	x <sup>b</sup>	x <sup>b</sup>	x <sup>b</sup>	x <sup>b</sup>
<sup>a</sup> Länder: USA, Polen, Israel, Russische Föderation, Brasilien, Spanien, Südafrika, Niederlande, Argentinien, Deutschland, Ukraine <sup>b</sup> Subgruppe nicht a priori definiert <sup>c</sup> Zeit seit ACS-Ereignis –<4, ≥4 – <24, ≤24 Wochen Apo B: Apolipoprotein B; ASC: Akutes Koronarsyndrom ( <i>acute coronary syndrome</i> ); BMI: Body-Mass-Index; HDL-C: <i>High-density-lipoprotein</i> -Cholesterin; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; LDL-C: <i>low-density-lipoprotein</i> -Cholesterin; Lp(a): Lipoprotein a; MACE: Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse ( <i>Major Adverse Cardiovascular Event</i> ); mST: Patienten mit maximaler bzw. maximal tolerierter Statin-Vortherapie; Non-HDL-C: <i>Non-high-density-lipoprotein</i> -Cholesterin; NSTEMI: Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt ( <i>non-ST-segment elevation myocardial infarction</i> ); STEMI: ST-Hebungs-Myokardinfarkt ( <i>ST-segment elevation myocardial infarction</i> ); UA: instabile Angina pectoris				

### Subgruppenanalysen in der Studie COMBO II

Tabelle 4-5 gibt einen Überblick über alle Subgruppenanalysen für die Endpunkte der Studie COMBO II.

Im Studienprotokoll sind keine Subgruppen für die dargestellten patientenrelevanten Endpunkte a priori geplant.

Post hoc wurden auch hier die Subgruppenanalysen „Geschlecht“, „Alter“, „Zentrums- und Ländereffekte“ (durch die Subgruppe „Region“) und „Krankheitsschwere bzw. Stadium“ (durch die Subgruppe „LDL-C-Konzentration zu Baseline“) durchgeführt, um die Vorgaben der Dossievorlage zu erfüllen. Darüber hinaus wurden auch hier die Effekte einer „maximal tolerierten Statin-Vortherapie (ja, nein)“ untersucht.

Tabelle 4-5: Übersicht der für die Endpunkte der Studie COMBO II durchgeführten Subgruppenanalysen

<i>COMBO II</i>	Endpunkte	
	Morbidität	Sicherheit
<b>Subgruppen</b>		
Geschlecht (männlich, weiblich)	x <sup>a</sup>	x <sup>a</sup>
Alter (<65, ≥65-<75, ≥75 Jahre)	x <sup>a</sup>	x <sup>a</sup>
Region (Nordamerika, Ost-, Westeuropa, Rest der Welt)	x <sup>a</sup>	x <sup>a</sup>
Baseline LDL-C (<100, ≥100 mg/dl)	x <sup>a</sup>	x <sup>a</sup>
Maximal tolerierte Statin-Vortherapie	x <sup>a</sup>	x <sup>a</sup>
<sup>a</sup> Subgruppe nicht a priori definiert LDL-C: <i>low-density-lipoprotein</i> -Cholesterin		

### Darstellung der Subgruppenanalysen im Dossier

Im Abschnitt 4.3.1.3.2 wurden zunächst mittels Interaktionstests mögliche Effektunterschiede zwischen den Kategorien einer Subgruppe bewertet. Diese sind für jeden Endpunkt gesammelt in einer Übersichtstabelle je eingeschlossener Studie im Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Eine bedeutsame Heterogenität wurde ab einem Interaktions-p-Wert < 0,05 angenommen und als Beleg für Effektmodifikation gewertet. Lag ein Beleg für eine Interaktion in einem Endpunkt vor, wurde die Subgruppenanalyse für die entsprechende Population (Gesamt- oder mST-Population) dargestellt und diskutiert.

Bei der Durchführung einer großen Anzahl statistischer Tests ist zu beachten, dass eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests aufgrund der vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit zu falsch-positiven Ergebnissen führen. Ein positiver Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) wird hier daher nur als Ausgangspunkt zur Überprüfung einer möglichen Effektmodifikation herangezogen. Liegt ein positiver Interaktionstest vor, werden daher zusätzlich folgende Kriterien geprüft.

- Besteht eine medizinisch, biologisch oder physiologisch plausible Erklärung für die mögliche Effektmodifikation?
- Liegen konsistente Ergebnisse zur möglichen Effektmodifikation über mehrere Endpunkte vor?

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>14</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“<sup>15</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>16</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>17</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>18</sup>.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>19</sup>.

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

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

---

<sup>14</sup> Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

<sup>15</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>16</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

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

<sup>18</sup> B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

<sup>19</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

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

Für die Neubewertung von Alirocumab auf der Grundlage neuer medizinischer Erkenntnisse wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

In den nachstehenden Tabellen sind alle randomisierten kontrollierten Studien aufgeführt, die zumindest teilweise das derzeit zugelassene Anwendungsgebiet von Alirocumab abdecken und bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sanofi Sponsor war oder mit diesem (in der Regel Regeneron Pharmaceuticals) kollaborierte. Die Studien sind getrennt nach den drei vom G-BA in der Erstbewertung definierten Teilanwendungsgebieten im Anwendungsgebiet von Alirocumab aufgeführt.

- Teilanwendungsgebiet D1: Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt (Tabelle 4-6)
- Teilanwendungsgebiet D2: Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikation nicht infrage kommt (Tabelle 4-7)
- Teilanwendungsgebiet D3: Patienten, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (Tabelle 4-8)<sup>20</sup>

Tabelle 4-6: Randomisierte kontrollierte Studien des pharmazeutischen Unternehmers im Teilanwendungsgebiet D1

Studie	Zulassungsstudie	Sponsor	Status	Studien-dauer	Therapiearme
DFI11565 (U1111-1116-5252)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Placebo <sub>Alirocumab</sub> q2w; Alirocumab 50 mg q2w; Alirocumab 100 mg q2w; Alirocumab 150 mg q2w; Alirocumab 200 mg q4w + (alternierend Placebo q4w); Alirocumab 300 mg q4w + (alternierend Placebo q4w);  jeweils + stabile Atorva- statindosis
DFI11566 (U1111-1117-9994)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Placebo <sub>Alirocumab</sub> q2w + 80mg Atorvastatin qd; Alirocumab 150 mg q2w + 10mg Atorvastatin qd + Placebo <sub>Atorvastatin</sub> qd; Alirocumab 150 mg q2w + 80mg Atorvastatin qd
DFI12361	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Placebo <sub>Alirocumab</sub> q2w; Alirocumab 50 mg q2w; Alirocumab 75 mg q2w; Alirocumab 150 mg q2w  jeweils + stabile Atorva-

<sup>20</sup> Teilanwendungsgebiet D3 ist nicht Gegenstand der erneuten Nutzenbewertung, da keine neue Evidenz für dieses Patientenkollektiv vorliegt.



Studie	Zulassungsstudie	Sponsor	Status	Studien-dauer	Therapiearme
					statindosis
HM20008008	nein	ja <sup>a,c</sup>	laufend	14 Tage	Placebo <sup>Alirocumab</sup> 1x + Aorvastatin 80 mg; Alirocumab 1x 150 mg + Aorvastatin 80 mg
MSC14864	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Alirocumab using 2 different auto-injector devices
ODYSSEY ALTERNATIVE (R727-CL-1119)	ja	ja <sup>a</sup>	abgeschlossen	24 Wochen	Atorvastatin 20 mg qd + Placebo <sup>Alirocumab</sup> q2w; Ezetimib 10 mg qd + Placebo <sup>Alirocumab</sup> q2w; Alirocumab 75/150 mg q2w + Placebo <sup>Ezetimib/Atorvastatin</sup> qd
ODYSSEY APPRISE (LPS14245)	nein	ja	laufend	12 Wochen bis 30 Monate	Alirocumab
ODYSSEY CHOICE I (R727-CL-1308)	nein	ja <sup>a</sup>	abgeschlossen	48 Wochen	Placebo q2w; Alirocumab 75/150 mg q2w; Alirocumab 2x150 mg q4w
ODYSSEY CHOICE II (EFC13786)	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Placebo q2w; Alirocumab 75/150 mg q2w; Alirocumab 150 mg q4w
ODYSSEY COMBO I (EFC11568)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Placebo q2w; Alirocumab 75/150 mg q2w  jeweils + LMT
ODYSSEY COMBO II (EFC11569)	ja	ja	abgeschlossen	104 Wochen	Placebo <sup>Alirocumab</sup> q2w + Ezetimib 10 mg qd; Alirocumab 75/150 mg q2w + Placebo <sup>Ezetimib</sup> qd
ODYSSEY DM-INSULIN (LPS14355)	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Placebo q2w; Alirocumab 75/150 mg q2w  jeweils + LMT + anti-hyperglykämische Therapie
ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA (LPS14354)	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Standardbehandlung („usual care“); Alirocumab 75/150 mg q2w
ODYSSEY EAST (EFC13889)	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Placebo <sup>Alirocumab</sup> + Ezetimib; Alirocumab + Placebo <sup>Ezetimib</sup>  jeweils + stabile Statintherapie (Atorvastatin, Rosuvastatin, Simvastatin)

Studie	Zulassungsstudie	Sponsor	Status	Studien-dauer	Therapiearme
ODYSSEY ESCAPE (R727-CL-1216)	nein	ja <sup>a</sup>	abgeschlossen	18 Wochen	Placebo q2w; Alirocumab 150 mg q2w
ODYSSEY FH I (EFC12492)	ja	ja	abgeschlossen	78 Wochen	Placebo q2w; Alirocumab 75/150 mg q2w  jeweils + stabile LMT
ODYSSEY FH II (R727-CL-1112)	ja	ja <sup>a</sup>	abgeschlossen	78 Wochen	Placebo q2w; Alirocumab 75/150 mg q2w  Jeweils + stabile Statintherapie (Atorvastatin, Rosuvastatin, Simvastatin) +/- LMT
ODYSSEY HIGH FH (EFC12732)	ja	ja	abgeschlossen	78 Wochen	Placebo q2w; Alirocumab 150 mg q2w  jeweils + stabile LMT
ODYSSEY JAPAN (EFC13672)	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Placebo q2w; Alirocumab 75/150 mg q2w  jeweils + stabile LMT
ODYSSEY J-IVUS (ALIROL08069)	nein	ja	abgeschlossen	36 Wochen	Standardbehandlung („Standard of Care“); Alirocumab q2w + stabile Statintherapie + nicht-Statin LMT
ODYSSEY KT (Korea Taiwan) (EFC14074)	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Placebo q2w; Alirocumab 75/150 mg q2w  jeweils + stabile LMT
ODYSSEY LONG TERM (LTS11717)	ja	ja	abgeschlossen	78 Wochen	Placebo q2w; Alirocumab 150 mg q2w  jeweils + stabile LMT
ODYSSEY MONO (EFC11716)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Ezetimib 10 mg qd + Placebo <sub>Alirocumab</sub> q2w; Alirocumab 75/150 mg q2w + Placebo <sub>Ezetimib</sub> qd
ODYSSEY NIPPON (EFC14305)	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Placebo q2w; Alirocumab 150 mg q2w; Alirocumab 150 mg q4w

Studie	Zulassungsstudie	Sponsor	Status	Studien-dauer	Therapiearme
ODYSSEY OPTIONS I (R727-CL-1110)	ja	ja <sup>a</sup>	abgeschlossen	24 Wochen	Atorvastatin 40 mg qd + Placebo <sup>Ezetimib</sup> qd + Placebo <sup>Alirocumab</sup> q2w; Atorvastatin 20 mg qd + Ezetimib 10 mg qd + Placebo <sup>Alirocumab</sup> q2w; Atorvastatin 20 mg qd + Placebo <sup>Ezetimib</sup> qd + Alirocumab 75/150 mg q2w; Atorvastatin 80 mg qd + Placebo <sup>Ezetimib</sup> qd + Placebo <sup>Alirocumab</sup> q2w; Rosuvastatin 40 mg qd + Placebo <sup>Ezetimib</sup> qd + Placebo <sup>Alirocumab</sup> q2w; Atorvastatin 40 mg qd + Ezetimib 10 mg qd + Placebo <sup>Alirocumab</sup> q2w; Atorvastatin 40 mg qd + Placebo <sup>Ezetimib</sup> qd + Alirocumab 75/150 mg q2w
ODYSSEY OPTIONS II (R727-CL-1118)	ja	ja <sup>a</sup>	abgeschlossen	24 Wochen	Rosuvastatin 20 mg qd + Placebo <sup>Ezetimib</sup> qd + Placebo <sup>Alirocumab</sup> q2w; Rosuvastatin 10 mg qd + Ezetimib 10 mg qd + Placebo <sup>Alirocumab</sup> q2w; Rosuvastatin 10 mg qd + Placebo <sup>Ezetimib</sup> qd + Alirocumab 75/150 mg q2w; Rosuvastatin 40 mg qd + Placebo <sup>Ezetimib</sup> qd + Placebo <sup>Alirocumab</sup> q2w; Rosuvastatin 20 mg qd + Ezetimib 10 mg qd + Placebo <sup>Alirocumab</sup> q2w; Rosuvastatin 20 mg qd + Placebo <sup>Ezetimib</sup> qd + Alirocumab 75/150 mg q2w;
ODYSSEY OUTCOMES (EFC11570)	nein	ja	abgeschlossen	24-64 Monate	Placebo <sup>b</sup> q2w Alirocumab 75/150 mg q2w
R727-CL-1001		ja	abgeschlossen	148 Tage	Placebo; Alirocumab in verschiedenen Dosierungen

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

Studie	Zulassungsstudie	Sponsor	Status	Studien-dauer	Therapiearme
R727-CL-1003	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Placebo; Alirocumab 50 mg q2w; Alirocumab 100 mg q2w; Alirocumab 150 mg q2w; Alirocumab 200 mg q4w; Alirocumab 300 mg q4w
R727-CL-1018	ja	ja <sup>a</sup>	abgeschlossen	14 Wochen	Placebo; Alirocumab 150 q2w
R727-CL-1532	nein	ja <sup>a</sup>	laufend	96 Wochen	Placebo; Alirocumab

<sup>a</sup> Sanofi ist nicht Studiensponsor, kollaboriert jedoch mit dem Hauptsponsor

<sup>b</sup> Studien mit maximal tolerierter Eskalation der LMT während der Run-In-Phase und sich anschließender Placebo-kontrollierter Behandlungsphase erfüllen die Kriterien der zVT für D1 „maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung“ gemäß G-BA

<sup>c</sup> Sponsor und Verantwortlicher der Studie HM20008008 ist die Virginia Commonwealth University. Regeneron Pharmaceuticals und Sanofi agieren als Kollaborateure, die die Studienmedikation bereit stellen. Sanofi liegen keine Studienunterlagen zu HM20008008 vor. Eine Ablage in Modul 5 ist daher nicht möglich.

LMT: Lipidmodifizierende Therapie; qd: täglich; q2w: alle zwei Wochen

Tabelle 4-7: Randomisierte kontrollierte Studien des pharmazeutischen Unternehmers im Teilanwendungsgebiet D2

Studie	Zulassungsstudie	Sponsor	Status	Studien-dauer	Therapiearme
ODYSSEY ALTERNATIVE (R727-CL-1119)	ja	ja <sup>a</sup>	abgeschlossen	24 Wochen	Atorvastatin 20 mg qd + Placebo <sub>Alirocumab</sub> q2w; Ezetimib 10 mg qd + Placebo <sub>Alirocumab</sub> q2w; Alirocumab 75/150 mg q2w + Placebo <sub>Ezetimib/Atorvastatin</sub> qd
ODYSSEY CHOICE I (R727-CL-1308)	nein	ja <sup>a</sup>	abgeschlossen	48 Wochen	Placebo q2w Alirocumab 75/150 mg q2w Alirocumab 2x150 mg q4w
ODYSSEY CHOICE II (EFC13786)	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Placebo q2w Alirocumab 75/150 mg q2w Alirocumab 150 mg q4w
ODYSSEY OUTCOMES (EFC11570)	nein	ja	abgeschlossen	24-64 Monate	Placebo <sup>b</sup> q2w Alirocumab 75/150 mg q2w

<sup>a</sup> Sanofi ist nicht Studiensponsor, kollaboriert jedoch mit dem Hauptsponsor

<sup>b</sup> Studien mit maximal tolerierter Eskalation der LMT während der Run-In-Phase und sich anschließender Placebo-kontrollierter Behandlungsphase erfüllen die Kriterien der zVT für D1 „maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung“ gemäß G-BA

qd: täglich; q2w: alle zwei Wochen

Tabelle 4-8: Randomisierte kontrollierte Studien des pharmazeutischen Unternehmers im Teilanwendungsgebiet D3

Studie	Zulassungsstudie	Sponsor	Status	Studien-dauer	Therapiearme
ODYSSEY ESCAPE (R727- CL-1216)	nein	ja <sup>a</sup>	abgeschlossen	18 Wochen	Placebo q2w Alirocumab 150 mg q2w
<sup>a</sup> Sanofi ist nicht Studiensponsor, kollaboriert jedoch mit dem Hauptsponsor qd: täglich; q2w: alle zwei Wochen					

*Geben Sie an, welchen Stand die Informationen in den Tabellen zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers haben hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Listen randomisierter kontrollierter Studien des pharmazeutischen Unternehmers für die Teilanwendungsgebiete D1, D2 und D3 wurden zuletzt am 14.09.2018 aktualisiert.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche in der Auflistung der RCT des pU im Anwendungsgebiet genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-9: Randomisierte kontrollierte Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie <sup>a</sup>
Teilanwendungsgebiet D1: Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt	
DFI11565 (U1111-1116-5252)	A6 – Zu kurze Studiendauer
DFI11566 (U1111-1117-9994)	A6 – Zu kurze Studiendauer
DFI12361	A1 – Studienpopulation entspricht nicht dem zu bewertenden Anwendungsgebiet
HM20008008	A6 – Zu kurze Studiendauer
MSC14864	A3 - Zweckmäßige Vergleichstherapie nicht erfüllt; A7 - Keine Ergebnisse verfügbar <sup>21</sup>
ODYSSEY ALTERNATIVE (R727-CL-1119)	A8 – Keine neue medizinische Evidenz
ODYSSEY APPRISE (LPS14245)	A5 – Keine randomisierte kontrollierte Studie
ODYSSEY CHOICE I (R727-CL-1308)	A8 – Keine neue medizinische Evidenz
ODYSSEY CHOICE II (EFC13786)	A8 – Keine neue medizinische Evidenz
ODYSSEY COMBO I (EFC11568)	A8 – Keine neue medizinische Evidenz
ODYSSEY DM-INSULIN (LPS14355)	A3 – Zweckmäßige Vergleichstherapie nicht erfüllt
ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA (LPS14354)	A6 – Zu kurze Studiendauer
ODYSSEY EAST (EFC13889)	A7 – Keine Ergebnisse verfügbar <sup>22</sup>
ODYSSEY ESCAPE (R727-CL-1216)	A8 – Keine neue medizinische Evidenz
ODYSSEY FH I (EFC12492)	A8 – Keine neue medizinische Evidenz
ODYSSEY FH II (R727-CL-1112)	A8 – Keine neue medizinische Evidenz
ODYSSEY HIGH FH (EFC12732)	A8 – Keine neue medizinische Evidenz
ODYSSEY JAPAN (EFC13672)	A3 – Zweckmäßige Vergleichstherapie nicht erfüllt
ODYSSEY J-IVUS (ALIROL08069)	A7 – Keine Ergebnisse verfügbar <sup>23</sup>
ODYSSEY KT (Korea Taiwan) (EFC14074)	A3 – Zweckmäßige Vergleichstherapie nicht erfüllt
ODYSSEY LONG TERM (LTS11717)	A8 – Keine neue medizinische Evidenz
ODYSSEY MONO (EFC11716)	A1 – Studienpopulation entspricht nicht dem zu bewertenden Anwendungsgebiet
ODYSSEY NIPPON (EFC14305)	A6 – Zu kurze Studiendauer
ODYSSEY OPTIONS I (R727-CL-1110)	A8 – Keine neue medizinische Evidenz
ODYSSEY OPTIONS II (R727-CL-1118)	A8 – Keine neue medizinische Evidenz

<sup>21</sup> Die Studie MSC14864 endete am 09.08.2018. Es sind derzeit noch keine Ergebnisse verfügbar.

<sup>22</sup> Die Studie ODYSSEY EAST endete am 14.08.2018. Es sind derzeit noch keine Ergebnisse verfügbar.

<sup>23</sup> Die Studie ODYSSEY J-IVUS endete am 14.08.2018. Es sind derzeit noch keine Ergebnisse verfügbar.

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie <sup>a</sup>
R727-CL-1001	A6 – Zu kurze Studiendauer
R727-CL-1003	A5 – Keine randomisierte kontrollierte Studie
R727-CL-1018	A6 – Zu kurze Studiendauer
R727-CL-1532	A7 – Keine Ergebnisse verfügbar
Teilanwendungsgebiet D2: Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikation nicht infrage kommt	
ODYSSEY ALTERNATIVE (R727-CL-1119)	A8 – Keine neue medizinische Evidenz
ODYSSEY CHOICE I (R727-CL-1308)	A8 – Keine neue medizinische Evidenz
ODYSSEY CHOICE II (EFC13786)	A8 – Keine neue medizinische Evidenz
Teilanwendungsgebiet D3: Patienten, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	
ODYSSEY ESCAPE (R727-CL-1216)	A8 – Keine neue medizinische Evidenz
<sup>a</sup> Die zugrunde gelegten Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-2 dargestellt	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

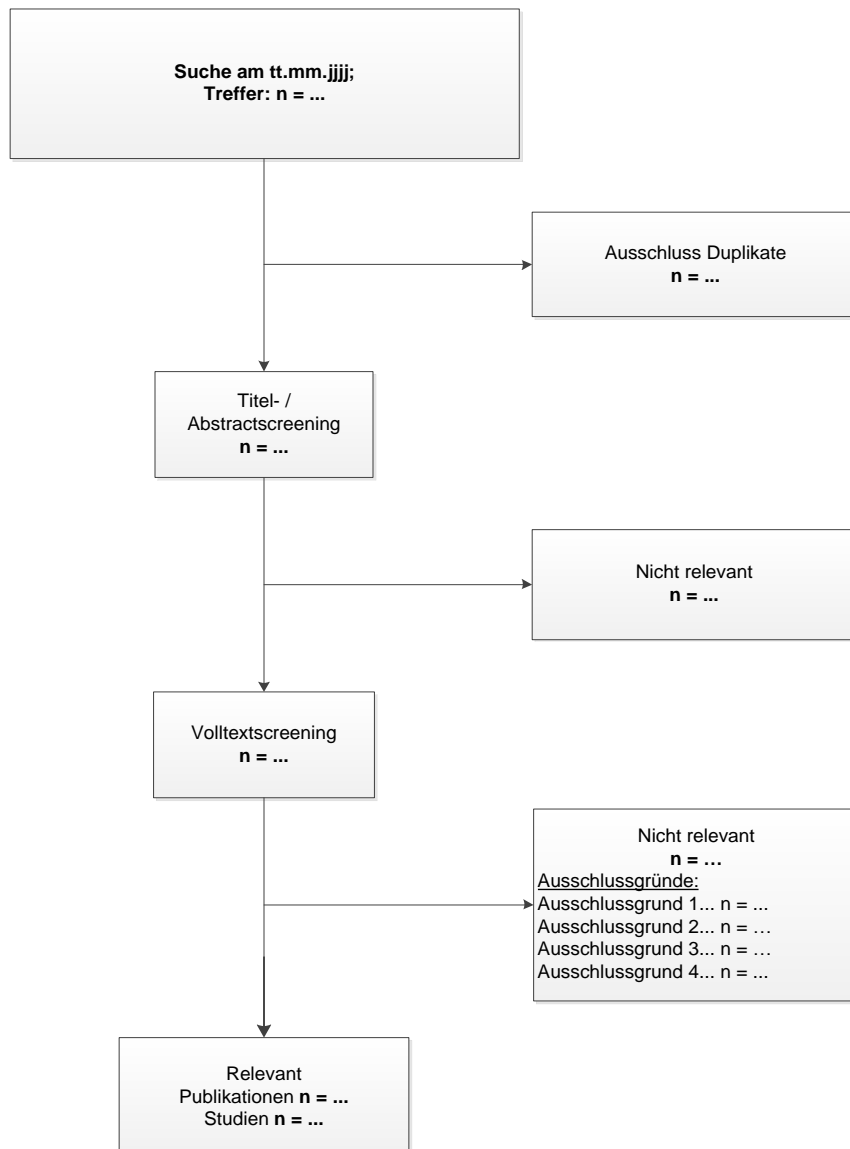


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel



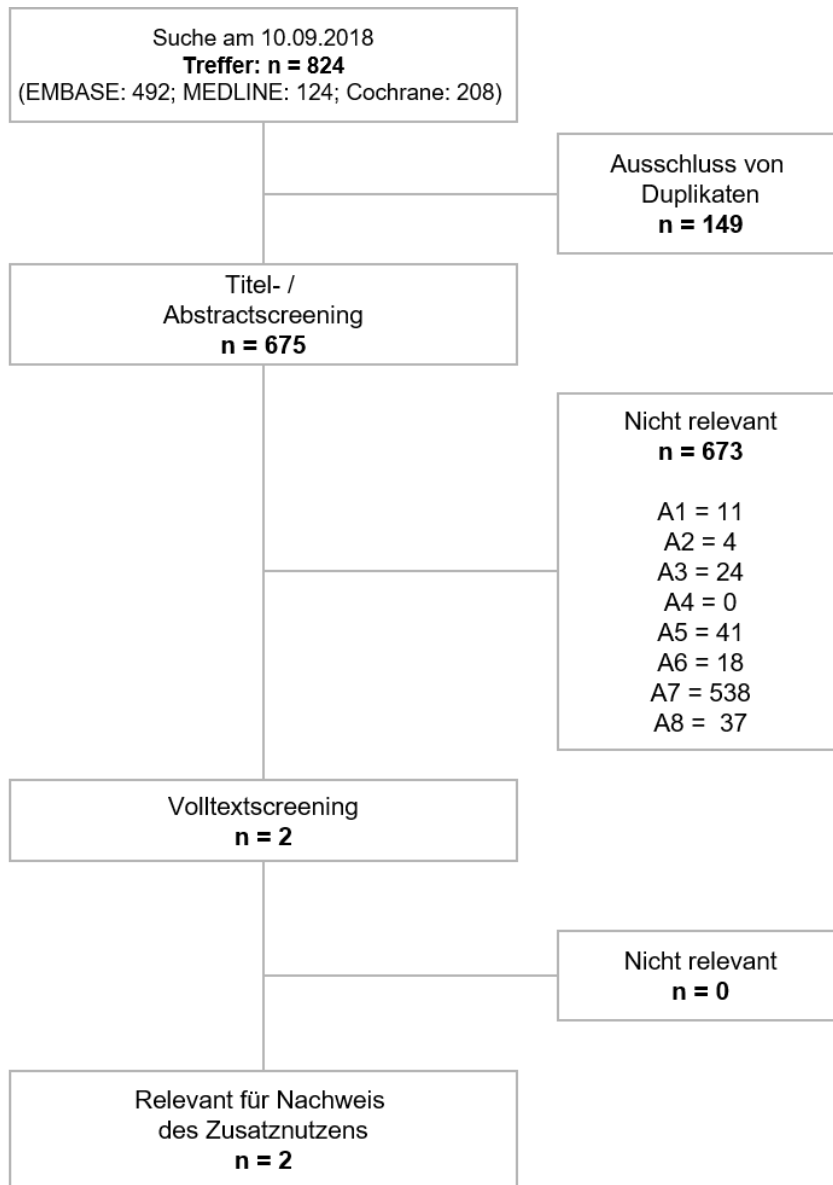


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Recherche in bibliographischen Datenbanken wurde am 10.09.2018 durchgeführt. Insgesamt ergab diese Recherche 824 Treffer von denen 149 als Duplikate ausgeschlossen wurden. Die verbleibenden 675 Treffer wurden anhand von Titel und Abstract mit den in Tabelle 4-2 genannten Kriterien bewertet. 673 konnten so ausgeschlossen werden. Ein Volltextscreening war bei keinem Treffer zur Bewertung nötig. Zwei Publikationen wurden als relevant für die Neubewertung des medizinischen Zusatznutzens von Alirocumab aufgrund neuer medizinischer Evidenz erachtet und eingeschlossen. Diese beziehen sich auf die Langzeitergebnisse der Studie ODYSSEY COMBO II (Datenschnitt zu Woche 104) und können als Evidenz für das Teilanwendungsgebiet D1 (Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt) dienen.

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

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

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

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

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
Teilanwendungsgebiet D1: Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt				
ODYSSEY OUTCOMES	Clinicaltrials.gov [40]; EU-CTR [41]; WHO ICTRP [42-44]; PharmNet.Bund [45]	Ja	Nein	abgeschlossen
ODYSSEY COMBO II	Clinicaltrials.gov [46]; EU-CTR [47]; WHO ICTRP [48]; PharmNet.Bund [49]	Ja	Ja	abgeschlossen
Teilanwendungsgebiet D2: Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikation nicht infrage kommt				
ODYSSEY OUTCOMES	Clinicaltrials.gov [40]; EU-CTR [41]; WHO ICTRP [42-44]; PharmNet.Bund [45]	Ja	Nein	abgeschlossen
Teilanwendungsgebiet D3: Patienten, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind				
Keine				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Recherche in den klinischen Studienregistern wurde am 10.09.2018 durchgeführt. Insgesamt ergab die Suche 209 Treffer. Die dazugehörigen Registereinträge wurden anhand der in Tabelle 4-2 genannten Kriterien bewertet.

Zwei Studien wurden als relevant für die Neubewertung des medizinischen Zusatznutzens von Alirocumab aufgrund neuer medizinischer Evidenz erachtet und eingeschlossen (Tabelle 4-10). Dies ist zum einen die Studie ODYSSEY OUTCOMES, welche neue Evidenz für den Zusatznutzen von Alirocumab für die Teilanwendungsgebiete D1 (Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt) und D2 (Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikation nicht infrage kommt) des zu bewertenden Anwendungsgebietes liefert.

Zum anderen werden die Langzeitergebnisse der Studie ODYSSEY COMBO II (Datenschnitt zu Woche 104) als neue Evidenz für das Teilanwendungsgebiet D1 (Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt) eingeschlossen.

Beide Studien sind in den Listen zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers (D1: Tabelle 4-6 und D2: Tabelle 4-7) und wurden ebenfalls in der bibliografischen Recherche (Abschnitt 4.3.1.1.2) identifiziert.

#### **4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

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

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

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Zulassungsstudie (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Teilanwendungsgebiet D1: Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt						
ODYSSEY OUTCOMES	Nein	Ja	Nein	Ja [50]	Ja [40-45]	Nein
ODYSSEY COMBO II	Ja	Ja	Nein	Ja [51]	Ja [46-49]	Ja [52, 53]
Teilanwendungsgebiet D2: Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikation nicht infrage kommt						
ODYSSEY OUTCOMES		Ja	Nein	Ja [50]	Ja [40, 41, 45]	Nein
Teilanwendungsgebiet D3: Patienten, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind						
Keine						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Im Teilanwendungsgebiet D3 liegt keine klinische Evidenz für eine Neubewertung vor. Eine Darstellung dieses Teilanwendungsgebiet entfällt im Folgenden. Die Neubewertung des Wirkstoffs Alirocumab auf der Grundlage neuer medizinischer Daten bezieht sich somit nur auf die Teilanwendungsgebiete D1 und D2.

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

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ODYSSEY OUTCOMES	Randomisiert, kontrolliert, doppelblind, parallel, Phase 3	Patienten, mit einem akutem Koronarsyndrom (ACS) 4 bis 52 Wochen vor der Randomisierung und einer maximal tolerierten Statintherapie der Dyslipidämie	<u>Interventionsarm</u> Alirocumab + LMT (n=9462)  <u>Vergleichsarm</u> Placebo + LMT (n=9462)	<u>Run-In-Phase</u> 2-16 Wochen  <u>Behandlungsphase</u> ~24-64 Monate Das Ende der doppelblinden Behandlungsphase ( <i>Common Study End Date</i> , CSED) war definiert als der Zeitpunkt, an dem bei mindestens 1613 Patienten ein primäres Wirksamkeitsereignis aufgetreten war oder 24 Monate nach Abschluss der Randomisierung in allen Ländern (außer China <sup>24</sup> ), je nachdem was zuerst eintrat.	<u>Ort</u> 1387 Studienzentren in 57 Ländern (Argentinien, Australien, Österreich, Belgien, Bosnien-Herzegowina; Brasilien, Bulgarien, Kanada, Chile; China, Kolumbien, Kroatien; Tschechien, Dänemark; Estland, Finnland; Frankreich; Georgien, Deutschland; Griechenland; Guatemala, Hongkong; Ungarn, Indien; Israel, Italien; Japan, Südkorea; Lettland,	<b>Wirksamkeitsanalysen</b> <u>Primärer Endpunkt</u> Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses (MACE) <sup>a</sup> <u>Sekundäre Endpunkte (Ereigniszeitanalysen)</u> KHK-Ereignisse <sup>b</sup> ; Schwere KHK-Ereignisse <sup>c</sup> , Kardiovaskuläre Ereignisse <sup>d</sup> , Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität) oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall <sup>e</sup> <u>Weitere sekundäre Endpunkte (Ereigniszeitanalysen)</u> Nicht-tödlicher Myokardinfarkt; Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich);

<sup>24</sup> Gemäß der Änderung Nr. 8 zum Studienprotokoll (Amendment 16-1-1-8) mussten aufgrund lokaler Zulassungsbestimmungen mindestens 600 chinesische Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Aufgrund eines verzögerten Studienstarts in diesem Land wurde die Randomisierung in zwei aufeinanderfolgenden Schritten durchgeführt. Der erste Schritt bestand darin die Randomisierung in allen Ländern (mit Ausnahme von China) abzuschließen, kurz nachdem weltweit insgesamt 18.000 Patienten randomisiert worden waren. Der zweite Schritt bestand darin, die Randomisierung in China zu beenden, kurz nachdem dort insgesamt 600 Patienten randomisiert wurden oder zum CSED, je nachdem was zuerst eintrat.

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
					<p>Litauen; Mazedonien, Malaysia; Mexiko, Niederlande; Neu- seeland; Norwegen; Peru, Philippinen; Polen, Portugal; Rumänien; Russland; Serbien; Singapur; Slowakei; Slowenien; Südafrika; Spanien; Sri Lanka; Schweden; Schweiz; Taiwan; Türkei; Ukraine; Großbritannien; Vereinigte Staaten von Amerika)</p> <p><u>Zeitraum:</u> 10/2012 – 01/2018 Studieninitiation (erster Patient eingeschlossen): 11.10.2012 Studienende (letzter Patient beendet Studie): 23.01.2018</p>	<p>Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris; Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung; Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz; Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität); Kardiovaskulärer Tod; KHK-bedingter Tod</p> <p><u>Andere Endpunkte</u> Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration; Venöse thromboembolische Ereignisse; Periphere arterielle Verschlusskrankheit</p> <p><b>Lebensqualitätsanalysen</b> EQ-5D</p> <p><b>Sicherheitsanalysen</b> UE, SUE, Therapieabbruch aufgrund von UE, UE mit Todesfolge, UESI</p>

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ODYSSEY COMBO II	Randomisiert, kontrolliert, doppelblind, parallel, Phase 3	Patienten mit sehr hohem kardio-vaskulärem Risiko <sup>f</sup> , deren LDL-C-Werte 4 Wochen vor Screening mit max. tolerierter Statindosis nicht adäquat kontrolliert werden können	<u>Interventionsarm:</u> Alirocumab (n=479)  <u>Vergleichsarm:</u> Ezetimib (n=241)	<u>Screening-Phase</u> Bis zu 3 Wochen  <u>Behandlungsphase</u> 104 Wochen  <u>Follow-Up</u> 8 Wochen	<u>Ort</u> 126 Studienzentren in 10 Ländern (Kanada, Dänemark, Frankreich, Ungarn, Israel, Russland, Südafrika, Südkorea, USA, Ukraine)  <u>Zeitraum</u> 08/2012 – 07/2015 Studieninitiation (erster Patient eingeschlossen): 09.08.2012 Studienende (letzter Patient beendet Studie): 28.07.2018	<b>Wirksamkeitsanalysen</b> <u>Primärer Endpunkt</u> Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration bis Woche 24 <sup>g</sup> <u>Sekundäre Endpunkte</u> Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration bis Woche 104; Anteil der Patienten mit LDL-C-Konzentration <70 mg/dl zu Woche 104 <b>Lebensqualitätsanalysen</b> EQ-5D <b>Sicherheitsanalysen</b> UE, SUE, Therapieabbruch aufgrund von UE, UE mit Todesfolge, UESI, CV UE

<sup>a</sup> Kombinationsendpunkt aus folgenden klinischen Ereignissen: (1) Tod durch koronare Herzkrankheit, (2) Jeglicher nicht-tödlicher Myokardinfarkt, (3) Tödlicher und nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall, (4) Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris

<sup>b</sup> Kombinationsendpunkt aus folgenden klinischen Ereignissen: (1) Schwere kardiovaskuläre KHK-Ereignisse (KHK-bedingter Tod, Nicht-tödlicher Myokardinfarkt), (2) Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris, (3) Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung

<sup>c</sup> Kombinationsendpunkt aus folgenden klinischen Ereignissen: (1) KHK-bedingter Tod, (2) Nicht-tödlicher Myokardinfarkt

<sup>d</sup> Kombinationsendpunkt aus folgenden klinischen Ereignissen: (1) Nicht-tödliche KHK-Ereignisse (Nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris, Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung), (2) Kardiovaskulärer Tod, (3) Nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall

<sup>e</sup> Kombinationsendpunkt aus folgenden klinischen Ereignissen: (1) Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität), (2) Nicht-tödlicher Myokardinfarkt, (3) Nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall

<sup>f</sup> sehr hohes kardiovaskuläres Risiko ist definiert als Patienten mit koronarer Herzkrankheit (akuter oder stummer Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, koronare Revaskularisation, andere diagnostizierte, klinisch relevante koronare Herzkrankheit) oder Risikoäquivalent (periphere arterielle Verschlusskrankheit, ischämischer

---

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

---

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<p>Schlaganfall, moderate Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 und mindestens zwei weitere Risikofaktoren (siehe Tabelle 4-91) mit LDL-C-Wert <math>\geq</math> 70 mg/dl; hohes CV-Risiko ist definiert als alle anderen Patienten mit LDL-C-Wert <math>\geq</math> 100 mg/dl</p> <p><sup>§</sup>Für das vorliegende Nutzendossier zur Neubewertung sind lediglich patientenrelevante Endpunkte zum Zeitpunkt Woche 104 relevant, da die Daten zu Woche 24 und 52 bereits Gegenstand der ersten Nutzenbewertung waren.</p> <p>ACS: Akutes Koronarsyndrom (<i>acute coronary syndrome</i>); CV: kardiovaskulär; KHK: Koronare Herzkrankheit; LDL-C: <i>low-density-lipoprotein</i>-Cholesterin; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; MACE: Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (<i>Major Adverse Cardiovascular Event</i>); SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</p>						



Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kontrolle	Intervention
ODYSSEY OUTCOMES	Placebo <sup>Alirocumab</sup>  + intensivierte Statin-basierte Hintergrundtherapie <sup>c</sup> der Run-In-Phase ± andere LMT	Alirocumab <Monat 2: 75 mg s.c. q2w; ≥Monat 2: 75 mg / 150 mg <sup>a, b</sup> s.c. q2w + intensivierte Statin-basierte Hintergrundtherapie <sup>c</sup> der Run-In-Phase ± andere LMT
ODYSSEY COMBO II	Ezetimib 10 mg p.o. qd  + Placebo <sup>Alirocumab</sup> S.c. q2w + max. tolerierte Statintherapie <sup>d</sup> qd	Alirocumab <Monat 2: 75 mg s.c. q2w; ≥Monat 2: 75 mg / 150 mg <sup>a</sup> s.c. q2w + Placebo <sup>Ezetimib</sup> p.o. qd + maximal tolerierte Statintherapie <sup>d</sup> qd
<p><sup>a</sup> Dosiserhöhung auf 150 mg Alirocumab bei LDL-C ≥ 50 mg/ml zu Woche 8</p> <p><sup>b</sup> Weitere Dosisanpassungen: Bei Patienten mit 150 mg Alirocumab q2w und LDL-C &lt; 25 mg/dl bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen wurde die Dosis verblindet auf 75 mg reduziert. Bei Patienten mit 75 mg Alirocumab q2w und LDL-C &lt; 15 mg/dl bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen erfolgte ein verblindeter Wechsel auf Placebo.</p> <p><sup>c</sup> Die intensivierte Statintherapie ist wie folgt definiert: Rosuvastatin 20 mg oder 40 mg täglich oder Atorvastatin 40 mg oder 80 mg oder eine maximal tolerierte Dosis Rosuvastatin oder Atorvastatin. Akzeptierte Gründe für geringere Statindosen: Nebenwirkungen, aktive Lebererkrankung, Einnahme weiterer Medikamente, fortgeschrittenes Alter, niedriger BMI, Unverträglichkeit zweier Statine u.a. Die Gründe mussten in der Patientenakte dokumentiert werden.</p> <p><sup>d</sup> Die Definition der maximal tolerierten Statindosis lautet wie folgt: Rosuvastatin 20 mg oder 40 mg täglich oder Atorvastatin 40 mg oder 80 mg täglich oder Simvastatin 80 mg täglich (seit mindestens einem Jahr) – Patienten, die mit keiner der oben genannten Statindosen behandelt werden können, sollten mit einer Statindosis behandelt werden, die vom Arzt für den Patienten als geeignet erachtet wird. Akzeptierte Gründe für geringere Statindosen: Nebenwirkungen, fortgeschrittenes Alter, niedriger BMI, regionale Praxis und Zulassung, Begleitmedikation, Komorbiditäten u.a. Die Gründe mussten in der Patientenakte dokumentiert werden.</p> <p>qd: täglich; q2w: alle zwei Wochen; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; p.o.: peroral; s.c.: subkutan</p>		

Tabelle 4-14: Demographische Charakteristika der Studienpopulationen zu Baseline in der Studie OUTCOMES

OUTCOMES		Gesamtpopulation		Teilpopulation (mST)	
		Kontrolle	Alirocumab	Kontrolle	Alirocumab
Randomisierte Studienpopulation	N	9462	9462	4373	4417
Alter [Jahre]	MW (SD)	58,6 (9,4)	58,5 (9,3)	57,8 (9,3)	58,0 (9,1)
	Median	58,0	58,0	57,0	58,0
Altersgruppen nach Jahren [n (%)]	<65	6883 (72,2)	6957 (73,5)	3317 (75,9)	3347 (75,8)
	≥65-<75	2065 (21,8)	2012 (21,3)	851 (19,5)	900 (20,4)
	≥75	514 (5,4)	493 (5,2)	205 (4,7)	170 (3,8)
Geschlecht [n (%)]	Männer	7090 (74,9)	7072 (74,7)	3307 (75,6)	3300 (74,7)
	Frauen	2372 (25,1)	2390 (25,3)	1066 (24,4)	1117 (25,3)

<b>OUTCOMES</b>		<b>Gesamtpopulation</b>		<b>Teilpopulation (mST)</b>	
		<b>Kontrolle</b>	<b>Alirocumab</b>	<b>Kontrolle</b>	<b>Alirocumab</b>
Rasse [n (%)]	Weiß	7524 (79,5)	7500 (79,3)	3789 (86,7)	3829 (86,8)
	Schwarz oder Afro-amerikaner	238 (2,5)	235 (2,5)	119 (2,7)	129 (2,9)
	Asiaten	1247 (13,2)	1251 (13,2)	348 (8,0)	326 (7,4)
	Ureinwohner Amerikas und Alaskas	6 (0,4)	6 (0,4)	26 (0,6)	28 (0,6)
	Hawaiianer & pazifische Inselbewohner	1 (<0,1)	3 (0,2)	4 (<0,1)	5 (0,1)
	Unbekannt	2 (<0,1)	6 (<0,1)	0	1 (<0,1)
	Andere	449 (4,7)	469 (5,0)	9 (0,2)	9 (0,2)
Gewicht [kg]	Median	81,20	81,80	83,0	83,0
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Median	27,90	27,90	28,3	28,3
Regionen [n (%)]	Nordamerika	1436 (15,2)	1435 (15,2)	791 (18,1%)	827 (18,7%)
	Südamerika	1295 (13,7)	1293 (13,7)	487 (11,1%)	501 (11,3%)
	Westeuropa	2091 (22,1)	2084 (22,0)	1096 (25,1%)	1128 (25,5%)
	Osteuropa	2718 (28,7)	2719 (28,7)	1258 (28,8%)	1255 (28,4%)
	Asien	1143 (12,1)	1150 (12,2)	314 (7,2%)	290 (6,6%)
	Rest in der Welt	779 (8,2)	781 (8,3)	427 (9,8%)	416 (9,4%)
BMI: Body-Mass-Index; mST: Patienten mit maximaler bzw. maximal tolerierter Statin-Vortherapie; MW: Mittelwert					

Tabelle 4-15: Krankheitsgeschichte &amp; Lipidparameter der Studienpopulationen zu Baseline in der Studie OUTCOMES

<b>OUTCOMES</b>		<b>Gesamtpopulation</b>		<b>Teilpopulation (mST)</b>	
		<b>Kontrolle</b>	<b>Alirocumab</b>	<b>Kontrolle</b>	<b>Alirocumab</b>
Randomisierte Studienpopulation	N	9462	9462	4373	4417
<i>Kardiovaskuläre Krankengeschichte und Risikofaktoren [n (%)]</i>					
	Koronare arterielle Erkrankung vor Index-ACS-Ereignis	3245 (34,3)	3183 (33,6)	1149 (26,3)	1135 (25,7)
	Kardiovaskulärer Risikofaktor vor Run-In-Phase	8418 (89,0)	8413 (88,9)	3123 (71,4)	3173 (71,8)

<b>OUTCOMES</b>	<b>Gesamtpopulation</b>		<b>Teilpopulation (mST)</b>	
	<b>Kontrolle</b>	<b>Alirocumab</b>	<b>Kontrolle</b>	<b>Alirocumab</b>
Weitere Kardiovaskuläre Erkrankungen vor Run-In-Phase	2039 (21,5)	1956 (20,7)	562 (12,9)	533 (12,1)
<i>Index-ACS-Ereignis</i>				
Zeit vom ACS-Ereignis bis zur Randomisierung [Monate]				
Median	2,6	2,6	2,6	2,6
Index-ACS-Subtypen [n (%)]				
STEMI	3235 (34,2)	3301 (35,0)	1538 (35,2)	1580 (35,9)
NSTEMI	4601 (48,7)	4574 (48,4)	2129 (48,8)	2152 (48,8)
UA	1614 (17,1)	1568 (16,6)	699 (16,0)	675 (15,3)
Revaskularisierungen (PCI oder CABG) zwischen ACS-Ereignis und Randomisierung [n (%)]				
	6878 (72,7)	6798 (71,8)	3195 (73,1)	3193 (72,3)
Diabetes mellitus zu Baseline [n (%)]				
	2751 (29,1)	2693 (28,5)	1231 (28,2)	1160 (26,3)
<i>Lipid-Parameter zu Baseline [mg/dl] [Median]</i>				
LDL-C	86,5	86,5	85,2	85,3
HDL-C	42,1	42,9	42,9	43,0
Nüchtern- Triglyzeride	129,2	129,0	131,0	130,1
Lipoprotein-(a)	21,5	20,6	24,3	23,2
Apo-B	80,0	79,0	79,0	79,0
ACS: Akutes Koronarsyndrom ( <i>acute coronary syndrome</i> ); ApoB: Apolipoprotein B; CABG: Koronararterielle Bypassoperationen ( <i>coronary artery bypass graft</i> ); HDL-C: <i>High-density-lipoprotein</i> -Cholesterin; LDL-C: <i>low-density-lipoprotein</i> -Cholesterin; mST: Patienten mit maximaler bzw. maximal tolerierter Statin-Vortherapie; NSTEMI: Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt ( <i>non-ST-segment elevation myocardial infarction</i> ); PCI: Perkutane koronare Interventionen; STEMI: ST-Hebungs-Myokardinfarkt ( <i>ST-segment elevation myocardial infarction</i> ); UA: instabile Angina pectoris ( <i>unstable Angina pectoris</i> )				

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Hintergrundtherapie der Studienpopulationen in der Studie OUTCOMES

<b>OUTCOMES</b>	<b>Gesamtpopulation</b>		<b>Teilpopulation (mST)</b>		
	<b>Kontrolle</b>	<b>Alirocumab</b>	<b>Kontrolle</b>	<b>Alirocumab</b>	
Randomisierte Studienpopulation	N	9462	9462	4373	4417
Lipidmodifizierende Therapie (LMT) zur Randomisierung [n (%)]					
	Hochdosis Atorvastatin/Rosuvastatin <sup>a</sup>	8431 (89,1)	8380 (88,6)	3903 (89,3)	3896 (88,2)
	Andere LMT ohne Statine <sup>b</sup>	136 (1,4)	146 (1,5)	0	0
	Keine Statine oder andere LMT <sup>b</sup>	91 (1,0)	87 (0,9)	0	0
Rosuvastatin [n (%)]					
	Jegliche Dosis	1930 (20,4)	1882 (19,9)	1863 (42,6)	1831 (41,5)
	>20 - <40 mg	11 (0,1)	14 (0,1)	11 (0,3)	14 (0,3)
	40 mg	385 (4,1)	382 (4,0)	385 (8,8)	382 (8,6)
Atorvastatin [n (%)]					
	Jegliche Dosis	7278 (76,9)	7330 (77,5)	2510 (57,4)	2588 (58,6)
	80 mg	2187 (23,1)	2225 (23,5)	2187 (50,0)	2225 (50,4)
LMT-Kombinationsbehandlungen [n (%)]					
	Jegliche Kombination	611 (6,5)	586 (6,2)	386 (8,8)	364 (8,2)
	Statin + andere LMT als Statin	580 (6,1)	556 (5,9)	385 (8,8)	364 (8,2)
Andere LMT außer Statinen zur Randomisierung [n (%)]					
	Gesamt	716 (7,6)	702 (7,4)	385 (8,8)	364 (8,2)
	Ezetimib	285 (3,0)	269 (2,8)	165 (3,8)	137 (3,1)
	Gallensäure-binder	17 (0,2)	17 (0,2)	4 (<0,1)	6 (0,1)
	Fibrate	157 (1,7)	161 (1,7)	89 (2,0)	83 (1,9)
<sup>a</sup> Hochdosis-Statine umfasste 40-80 mg Atorvastatin oder 20-40 mg Rosuvastatin täglich mit oder ohne weitere Statin-freie LMT					
<sup>b</sup> statinintolerante Patienten, bei denen eine Unverträglichkeit auf mindestens zwei verschiedene Statine in niedriger Dosierung vorlag, durften mit einer statinfreien LMT oder ohne jegliche LMT in die Studie eingeschlossen werden.					
LMT: Lipidmodifizierende Therapie; mST: Patienten mit maximaler bzw. maximal tolerierter Statin-Vortherapie					

Tabelle 4-17: Demographische Charakteristika der Studienpopulationen zu Baseline in der Studie COMBO II

<b>COMBO II</b>		<b>Gesamtpopulation</b>		<b>Teilpopulation (mST)</b>	
		<b>Kontrolle</b>	<b>Alirocumab</b>	<b>Kontrolle</b>	<b>Alirocumab</b>
Randomisierte Studienpopulation	N	241	479	140	262
Alter [Jahre]	MW (SD)	61,3 (9,2)	61,7 (9,4)	60,5 (8,7)	61,9 (9,3)
	Median	61,0	62,0	60,0	62,0
Altersgruppen nach Jahren [n (%)]					
	< 65	150 (62,2)	284 (59,3)	97 (69,3)	152 (58,0)
	≥ 65 - < 75	73 (30,3)	156 (32,6)	34 (24,3)	88 (33,6)
	≥ 75	18 (7,5)	39 (8,1)	9 (6,4)	22 (8,4)
Geschlecht [n (%)]	Männer	170 (70,5)	360 (75,2)	103 (73,6)	201 (76,7)
	Frauen	71 (29,5)	119 (24,8)	37 (26,4)	61 (23,3)
Rasse [n (%)]	Weiß	206 (85,5)	404 (84,3)	127 (90,7)	242 (92,4)
	Schwarz oder Afro-amerikaner	7 (2,9)	21 (4,4)	6 (4,3)	8 (3,1)
	Asiaten	21 (8,7)	32 (6,7)	6 (4,3)	9 (3,4)
	Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	0	2 (0,4)	0	1 (0,4)
Gewicht [kg]	Median	85,50	87,00	85,80	88,40
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Median	29,41	29,25	29,82	29,39
Regionen [n (%)]	Nordamerika	79 (32,8)	155 (32,4)	50 (35,7)	90 (34,4)
	Westeuropa	37 (15,4)	72 (15,0)	33 (23,6)	69 (26,3)
	Osteuropa	73 (30,3)	147 (30,7)	35 (25,0)	69 (26,3)
	Rest in der Welt	52 (21,6)	105 (21,9)	22 (15,7)	34 (13,0)
BMI: Body-Mass-Index; mST: Patienten mit maximaler bzw. maximal tolerierter Statin-Vorthherapie; MW: Mittelwert					

Tabelle 4-18: Krankheitsgeschichte &amp; Lipidparameter der Studienpopulationen zu Baseline in der Studie COMBO II

<b>COMBO II</b>	<b>Gesamtpopulation</b>		<b>Teilpopulation (mST)</b>		
	<b>Kontrolle</b>	<b>Alirocumab</b>	<b>Kontrolle</b>	<b>Alirocumab</b>	
Randomisierte Studienpopulation	N	241	479	140	262
Jegliche kardiovaskuläre Vorgeschichte oder kardiovaskulärer Risikofaktor [n (%)]					
		241 (100)	477 (99,6)	140 (100)	261 (99,6)
Koronare Herzkrankheit (KHK) [n (%)]					
	Gesamt	212 (88,0)	437 (91,2)	126 (90,0)	241 (92,0)
	Koronare Re-vaskularisierung	165 (68,5)	330 (68,9)	107 (76,4)	192 (73,3)
KHK assoziiert mit einer oder mehreren Begleiterkrankungen [n (%)]					
		178 (73,9)	367 (76,6)	102 (72,9)	202 (77,1)
KHK-Risikoäquivalent [n (%)]					
		73 (30,3)	152 (31,7)	38 (27,1)	86 (32,8)
Diabetes mellitus (n (%))					
		84 (34,9)	167 (34,9)	38 (27,1)	79 (30,2)
<i>Lipid-Parameter zu Baseline [mg/dl] [Median]</i>					
	LDL-C	98,0	100,0	99,0	98,0
	HDL-C	44,0	45,0	45,0	46,0
	Nüchtern-Triglyzeride	141,0	133,0	141,0	132,5
	Lipoprotein-(a)	23,0	28,0	26,0	31,0
	Apo-B	89,0	90,0	89,0	89,0
ApoB: Apolipoprotein B; HDL-C: <i>High-density-lipoprotein</i> -Cholesterin; KHK: Koronare Herzkrankheit; LDL-C: <i>low-density-lipoprotein</i> -Cholesterin; mST: Patienten mit maximaler bzw. maximal tolerierter Statin-Vortherapie;					

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Hintergrundtherapie der Studienpopulationen zu Baseline in der Studie COMBO II

<b>COMBO II</b>		<b>Gesamtpopulation</b>		<b>Teilpopulation (mST)</b>	
		<b>Kontrolle</b>	<b>Alirocumab</b>	<b>Kontrolle</b>	<b>Alirocumab</b>
Randomisierte Studienpopulation	N	241	479	140	262
Lipidmodifizierende Therapie (LMT) zur Randomisierung [n (%)]					
	Hochdosis-Statine <sup>a</sup>	160 (66,4)	319 (66,6)	105 (75,0)	205 (78,2)
	Jegliche LMT außer Statine	13 (5,4)	30 (6,3)	8 (5,7)	21 (8,0)
	Jegliches Statin	241 (100)	478 (99,8)	140 (100)	262 (100)
Rosuvastatin [n (%)]					
	Jegliche Dosis	75 (31,1)	137 (28,6)	71 (50,7)	130 (49,6)
	20 mg	41 (17,0)	80 (16,7)	41 (29,3)	80 (30,5)
	40 mg	17 (7,1)	34 (7,1)	17 (12,1)	34 (13,0)
Atorvastatin [n (%)]					
	Jegliche Dosis	118 (49,0)	236 (49,3)	55 (39,3)	105 (40,1)
	80 mg	46 (19,1)	90 (18,8)	46 (32,9)	90 (34,4)
Simvastatin [n (%)]					
	Jegliche Dosis	49 (20,3)	106 (22,1)	15 (10,7)	28 (10,7)
<sup>a</sup> Hochdosis-Statine: Atorvastatin 40-80 mg oder Rosuvastatin 20-40 mg täglich					
LMT: Lipidmodifizierende Therapie; mST: Patienten mit maximaler bzw. maximal tolerierter Statin-Vortherapie					

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

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

## **OUTCOMES**

### **Studiendesign**

Die Studie ODYSSEY OUTCOMES (im Folgenden kurz OUTCOMES) ist eine randomisierte, doppelblinde Phase-3b-Studie im Parallelgruppendesign, die darauf abzielte, den Effekt von Alirocumab auf das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse in Patienten mit einem kürzlich aufgetretenen akuten Koronarsyndrom (ACS, *acute coronary syndrome*) zu untersuchen.

Die Studie wurde multizentrisch und multinational in 57 Ländern durchgeführt. Etwa 51 % der Studienzentren befanden sich in Europa. In 1.387 Zentren wurde mindestens ein Patient

gescreent; in 1.328 von diesen Zentren mindestens ein Patient randomisiert. Der erste Patient wurde im Oktober 2012 eingeschlossen; der letzte Patient schloss die Studie im Januar 2018 ab. Im Studienverlauf wurden 18.924 Patienten im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (9.462 Patienten pro Arm); 18.894 davon wurden im Folgenden behandelt (9.451 im Alirocumab- und 9.443 im Vergleichsarm). Die Randomisierung sollte frühestens vier und spätestens 52 Wochen nach dem ACS-Ereignis<sup>25</sup> stattfinden und wurde nach Ländern stratifiziert. Die Studie war in eine Run-In-Phase von 2-16 Wochen und eine doppelblinde Behandlungsphase von 2-5 Jahren unterteilt. Das Ende der doppelblinden Behandlungsphase (*Common Study End Date*, CSED) war definiert als der Zeitpunkt, an dem bei mindestens 1613 Patienten ein primäres Wirksamkeitsereignis aufgetreten war oder es war 24 Monate nach Abschluss der Randomisierung in allen Ländern (außer China<sup>26</sup>), je nachdem was zuerst eintrat. Alle randomisierten Patienten, auch diejenigen, die einen Endpunkt erreicht oder die Studienbehandlung vorzeitig abbrachen, wurden von der Randomisierung bis zum allgemeinen Studienenddatum (CSED, *Common Study End Date*) weiterverfolgt.

Das Studiendesign ist schematisch in Abbildung 4-5 dargestellt. In der Run-In-Periode wurde bei allen Patienten die lipidmodifizierende Therapie intensiviert, so dass alle Patienten vor Randomisierung eine „Statin-intensive“ (40-80 mg Atorvastatin- oder 20-40 mg Rosuvastatin) oder eine maximal tolerierte Atorvastatin- oder Rosuvastatin-Therapie erhielten, die optimiert war für den Langzeiteinsatz im Rahmen der Behandlung einer chronischen Erkrankung und über mindestens zwei Wochen vom Patienten gut toleriert wurde. Weitere LMTs waren zulässig. Diese umfassten Gallensäurebinder, den Cholesterinabsorptionsinhibitor Ezetimib, Nikotinsäure (Niacin), ausgewählte Fibrate (Fenofibrat) sowie Omega-3-Fettsäuren.

Patienten, deren Lipidwerte trotz Intensivierung der LMT in der *Run-In*-Phase nicht adäquat kontrolliert waren<sup>27</sup>, wurden auf die beiden Studienarme randomisiert. In der doppelblinden Behandlungsphase wurde im Vergleichsarm neben der täglich (qd) peroral (p.o.) verabreichten Statin-intensivierten LMT zweiwöchentlich (q2w) subkutan (s.c.) ein Placebo für Alirocumab appliziert. Im Interventionsarm wurde neben der täglich peroral verabreichten Statin-intensivierten LMT zweiwöchentlich subkutan Alirocumab appliziert.

Während der doppelblinden Behandlungsphase sollte unter Alirocumab ein als physiologischer Normalwert angenommener LDL-C-Spiegel von 25-50 mg/dl erreicht werden. Gleichzeitig sollten LDL-C-Konzentrationen vermieden werden, von denen

---

<sup>25</sup> Eingeschlossen wurden Patienten, die aufgrund eines ACS hospitalisiert wurden (d.h. Nicht-ST-Hebungs-(NSTEMI) oder ST-Hebungs-(STEMI) Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris)

<sup>26</sup> Gemäß der Änderung Nr. 8 zum Studienprotokoll (Amendment 16-1-1-8) mussten aufgrund lokaler Zulassungsbestimmungen mindestens 600 chinesische Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Aufgrund eines verzögerten Studienstarts in diesem Land wurde die Randomisierung in zwei aufeinanderfolgenden Schritten durchgeführt. Der erste Schritt bestand darin die Randomisierung in allen Ländern (mit Ausnahme von China) abzuschließen, kurz nachdem weltweit insgesamt 18.000 Patienten randomisiert worden waren. Der zweite Schritt bestand darin, die Randomisierung in China zu beenden, kurz nachdem dort insgesamt 600 Patienten randomisiert wurden oder zum CSED, je nachdem was zuerst eintrat.

<sup>27</sup> LDL-C  $\geq$  70 mg/dl oder ApoB  $\geq$  80 mg/dl oder non-HDL-C  $\geq$  100 mg/dl



angenommen wird, dass sie unterhalb eines physiologischen Grenzwertes von 15 mg/dl liegen. Aus diesem Grund war eine Auf- und Abtitration von Alirocumab im Studienverlauf nach festgelegten Kriterien möglich. Die initiale Alirocumab-Dosis ab dem Zeitpunkt der Randomisierung zu Visite 3 betrug 75 mg Alirocumab q2w. Ab Monat 2 wurde die Alirocumab-Dosis auf 150 mg q2w erhöht, wenn die LDL-C-Konzentration in der vorhergehenden Visite  $\geq 50$  mg/dl betrug. Lag die LDL-C-Konzentration nach Gabe von 150 mg Alirocumab in zwei aufeinanderfolgenden Visiten unter 25 mg/dl, wurde die Alirocumab-Dosis hingegen wieder auf 75 mg abgesenkt. Lag die LDL-C-Konzentration nach Gabe von 75 mg Alirocumab in zwei aufeinanderfolgenden Visiten unter 15 mg/dl, wurde die Alirocumab-Behandlung abgebrochen und auf Placebo umgestellt. Die Patienten gingen trotzdem in die Intention-To-Treat (ITT)-Auswertungen zu Studienende ein.

Neben der lipidmodifizierenden Intervention wurden die Patienten im Studienverlauf begleitend gemäß ihren Komorbiditäten behandelt, um das Risiko kardiovaskulärer und anderer krankheitsspezifischer Ereignisse einzudämmen.

### ***Patientenpopulation***

Die in Tabelle 4-14, Tabelle 4-15 und Tabelle 4-16 dargestellten Patientencharakteristika zeigen eine gleichmäßige Zuteilung der Patienten hinsichtlich Demographie, Krankheitsgeschichte und Lipidparametern sowie Vor- und Begleitmedikationen in die beiden Behandlungsarme der Studie OUTCOMES. Die Patienten waren zu 75 % männlich; 79,5 % waren kaukasischer Abstammung, 13 % asiatisch. Die Patienten waren im Mittel 58 Jahre alt und hatten einen BMI von 27,9 kg/m<sup>2</sup>.

Das Index-ACS-Ereignis lag im Median 2,6 Monate vor der Randomisierung. In über 80 % der Fälle handelte es sich dabei um einen Myokardinfarkt und bei etwa 72 % der Patienten wurde eine koronare Revaskularisierung infolge des ACS-Ereignisses durchgeführt.

Für das deutsche Nutzenbewertungsverfahren wurde die Population von Patienten mit maximaler bzw. maximal tolerierter Statin-Vortherapie (mST-Population) als Teilpopulation der gesamten Studienpopulation der Studie OUTCOMES post hoc definiert und ausgewertet. Die mST-Population beinhaltet alle Patienten, die mit 80 mg Atorvastatin oder  $\geq 20$ -40 mg Rosuvastatin vortherapiert wurden oder aufgrund einer dokumentierten medizinischen Notwendigkeit diese maximal zugelassenen Dosen unterschritten. Als medizinisch indizierte Gründe galten Muskelsymptome und/oder eine erhöhte Kreatinkinase (Creatin-Phosphokinase) unter Statinbehandlung, eine aktive Lebererkrankung, erhöhte Leberwerte unter Statinbehandlung oder einer Begleitmedikationen mit Vorsichtsmaßnahmen oder Warnhinweisen zur gleichzeitigen Einnahme von Statinen.

Die mST-Population wich in einigen Basischarakteristika leicht von der Gesamtpopulation ab. Sie umfasste insgesamt mehr Patienten kaukasischer und weniger Patienten asiatischer Abstammung. Die Patienten unter maximal tolerierter Statin-Vortherapie wiesen weniger kardiovaskuläre Ereignisse und Risikofaktoren in ihrer Krankengeschichte auf („Koronare arterielle Erkrankung vor dem Index ACS Event“, „Kardiovaskulärer Risikofaktor vor Run-In-Phase“, „Weitere kardiovaskuläre Erkrankungen vor Run-In-Phase“). Insgesamt waren die

grundlegenden Patientencharakteristika zwischen den Patienten der Gesamt- und der mST-Population jedoch hinreichend vergleichbar.

### **Endpunkte**

Primärer Endpunkt der Studie OUTCOMES war es, die Wirkung von Alirocumab auf das Auftreten schwerer unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse (MACE, *major cardiovascular events*; Kombinationsendpunkt aus „Tod durch koronare Herzkrankheit“, „Jeglicher nicht-tödlicher Myokardinfarkt“, „Tödlicher und nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall“, „Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris“) bei Patienten zu untersuchen, die 4-52 Wochen vor der Randomisierung ein ACS erlitten hatten.

Diverse weitere patientenrelevante sekundäre Kombinationsendpunkte zu kardiovaskulären Ereignissen waren definiert (jegliche KHK-Ereignisse, schwere KHK-Ereignisse, jegliche kardiovaskuläre Ereignisse, Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität) oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall). Zudem wurden einzelne kardiovaskuläre Endpunkte erhoben (nicht-tödlicher Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich), Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris, Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung, Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz, Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität), kardiovaskulärer Tod, KHK-bedingter Tod). Darüber hinaus wurde die Sicherheit und Verträglichkeit von Alirocumab sowie der Effekt auf die prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration im Serum über den Studienverlauf analysiert.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Studienpopulation von OUTCOMES bestand zu etwa 80 % aus kaukasischen Studienteilnehmern. Etwa 51 % der Studienzentren lagen in Europa.

Die Art und Anzahl der Vor- bzw. Hintergrundtherapien, welche die Patienten in der Studie erhalten haben, decken das in Deutschland übliche Spektrum der medizinischen Versorgung ab. Statine sind das Mittel der ersten Wahl zur medikamentösen LDL-C-Senkung und werden meist in einer mittleren Dosierung gegeben. Bei unzureichender LDL-C-Senkung wird die Dosis entsprechend erhöht. Dies entspricht dem Vorgehen der Run-In-Phase. Die Auswahl der Statine wurde in OUTCOMES auf Atorvastatin und Rosuvastatin begrenzt. Diese Statine wurden ausgewählt, weil sie die wirksamsten Statine darstellen, welche auch in Deutschland häufig verschrieben werden.

Zusammenfassend sind die Patienten der Studie OUTCOMES hinsichtlich demografischer und ethnischer Parameter mit deutschen Patienten vergleichbar, die Behandlung in der Studie entspricht dem deutschen Versorgungsstandard und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse von OUTCOMES auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

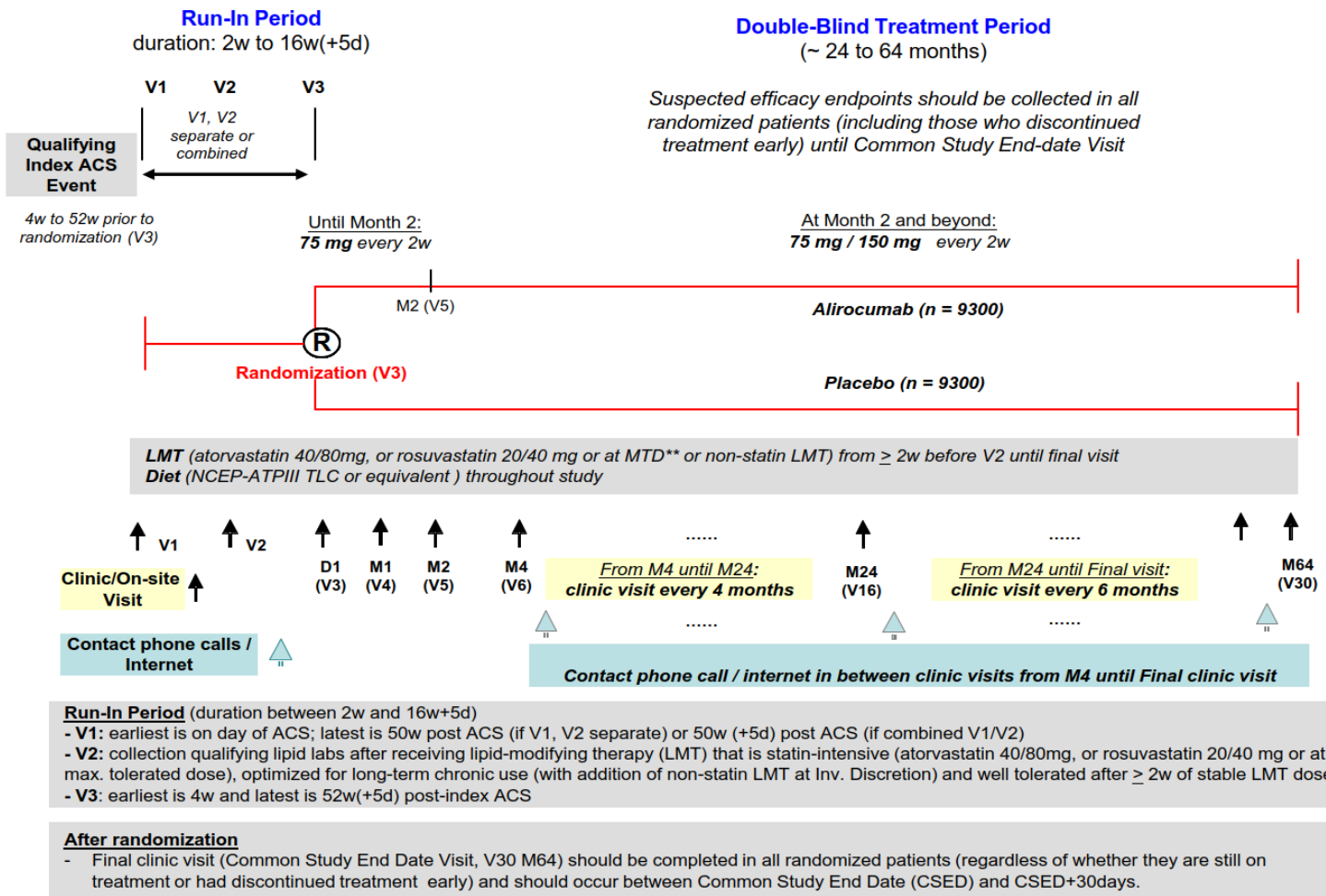


Abbildung 4-5: Studiendesign der ODYSSEY OUTCOMES

Quelle: Originalschaubild aus CSR OUTCOMES [50]

ACS: Akutes Koronarsyndrom (*acute coronary syndrome*); ATPIII: *adult treatment Panel*; D: Tag; LDL-C: *low-density-lipoprotein*-Cholesterin; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; M: Monat; MTD: Maximal tolerierte Dosis; NCEP: *National Cholesterol Education Program*; PO: peroral; Q2W: zweiwöchentlich; SC: subkutan; TLC: *Therapeutic lifestyle changes*; V: Visite im Studienzentrum

## COMBO II

### *Studiendesign*

Die Studie ODYSSEY COMBO II (im Folgenden kurz COMBO II) ist eine randomisierte, doppelblinde Phase-3b-Studie im Parallelgruppendesign, die darauf abzielte, die Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib in Hypercholesterinämie-Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko zu untersuchen, deren LDL-C-Werte im Blut nicht ausreichend durch eine Statintherapie kontrolliert werden konnten.

Die Studie wurde multizentrisch und multinational mit 126 aktiven Studienzentren in 10 Ländern (Kanada, Dänemark, Frankreich, Ungarn, Israel, Russland, Südafrika, Südkorea, USA, Ukraine) durchgeführt. Der erste Patient wurde im August 2012 eingeschlossen; der letzte Patient schloss die Studie im Juli 2015 ab.

Im Studienverlauf wurden 720 Patienten im Verhältnis 2:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (Alirocumab: 479; Ezetimib: 241); alle 720 randomisierten Patienten wurden behandelt. Zusätzlich zu ihrer Statin-Hintergrundtherapie, die im Studienverlauf nur in Ausnahmefällen verändert werden konnte, wurden die Patienten mit 75 mg Alirocumab s.c. alle zwei Wochen oder 10 mg Ezetimib p.o. täglich behandelt. Nach zwölfwöchiger Behandlung konnte basierend auf der in Woche 8 erreichten LDL-C-Senkung eine verblindete Anpassung der Alirocumab-Dosis auf 150 mg vorgenommen werden (Kriterium: kein Erreichen des LDL-C-Zielwertes von  $\leq 70$  mg/dl). Für 81 % der Patienten, die nach Woche 12 mit Alirocumab behandelt wurden, war die LDL-C-Senkung mit 75 mg Alirocumab in Woche 8 ausreichend für die Zielwerterreichung und es war keine Hochdosierung erforderlich. Die doppelblinde Behandlungsphase dauerte 24 Monate. Daran schloss sich eine achtwöchige Follow-up-Phase an. Das Studiendesign der Studie COMBO II ist schematisch in Abbildung 4-6 dargestellt.

### *Patientenpopulation*

Die in Tabelle 4-17 und Tabelle 4-18 dargestellten Patientencharakteristika zeigen eine gleichmäßige Zuteilung der Patienten hinsichtlich Demographie, Krankheitsgeschichte und Lipidparametern sowie Vor- und Begleitmedikationen in die beiden Behandlungsarme der Studie COMBO II. Die Patienten waren zu 73,6 % männlich; 84,7 % waren kaukasischer Abstammung, 7,4 % asiatisch. Die Patienten waren im Mittel 62 Jahre alt und hatten einen BMI von 29,3 kg/m<sup>2</sup>. Alle Patienten hatten aufgrund einer vorangegangenen kardiovaskulären Erkrankung oder dem Vorliegen entsprechender Risikoäquivalente ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko.

Für das deutsche Nutzenbewertungsverfahren wurden auch in der Studie COMBO II die Patienten mit maximaler bzw. maximal tolerierter Statin-Vortherapie (mST-Population) als Teilpopulation der gesamten Studienpopulation ausgewertet. Diese beinhaltet alle Patienten, die mit 80 mg Atorvastatin,  $\geq 20$ -40 mg Rosuvastatin oder 80 mg Simvastatin vortherapiert wurden oder aufgrund einer dokumentierten medizinischen Notwendigkeit diese maximal zugelassenen Dosen unterschritten. Als medizinisch indizierte Gründe galten

Muskelsymptome und/oder eine erhöhte Kreatinkinase (Creatin-Phosphokinase) unter Statinbehandlung, ein aktive Lebererkrankung, erhöhte Leberwerte unter Statinbehandlung sowie Begleitmedikationen mit Vorsichtsmaßnahmen und/oder Warnhinweisen zur gleichzeitigen Einnahme von Statinen. Die mST-Population wich hinsichtlich der Patientencharakteristika im Wesentlichen nur geringfügig von der Gesamtpopulation ab. Der Anteil westeuropäischer Patienten war in der mST-Population höher als in der Gesamtpopulation und der Anteil der Patienten mit Diabetes mellitus war geringer. Insgesamt waren die Gesamtpopulation und die mST-Population jedoch bezüglich der dokumentierten Patientencharakteristika vergleichbar.

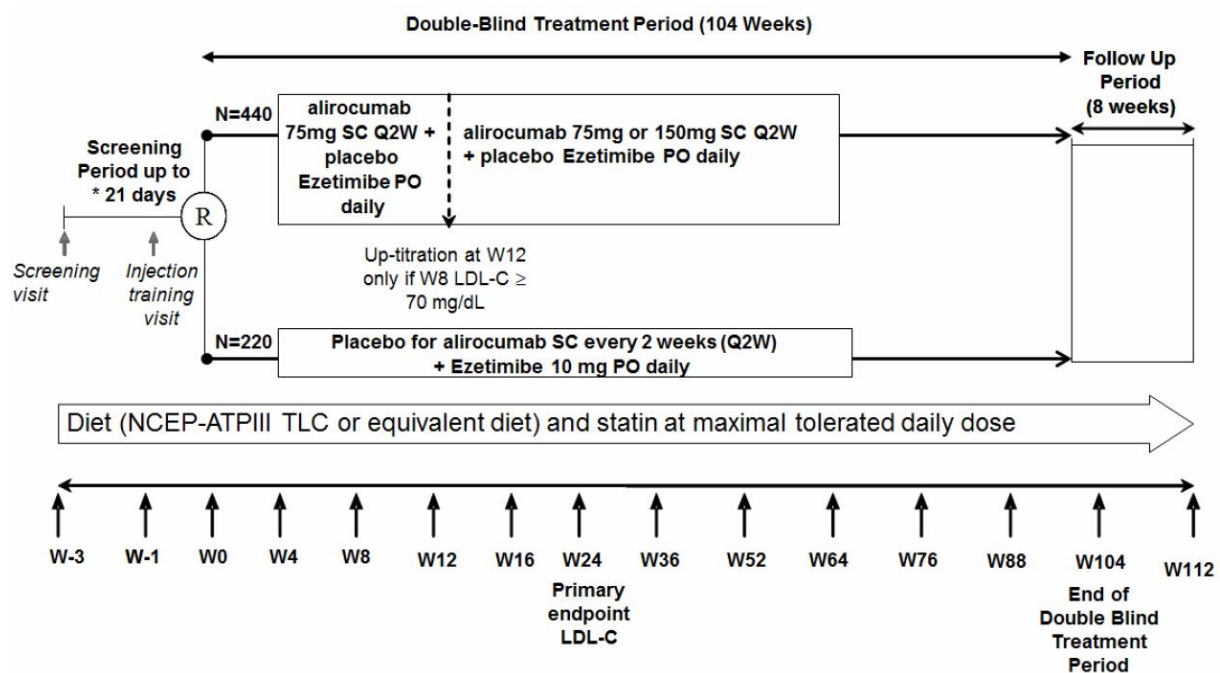


Abbildung 4-6: Studiendesign der ODYSSEY COMBO II

Quelle: Originalschaubild aus CSR COMBO II [51]

\*Ein möglichst kleines Screening Fenster wird angestrebt, idealerweise innerhalb von 2 Wochen.

ATPIII: adult treatment Panel; LDL-C: low-density-lipoprotein-Cholesterin; NCEP: National Cholesterol Education Program; PO: peroral; Q2W: zweiwöchentlich; SC: subkutan; TLC: Therapeutic lifestyle changes; W: Woche

### Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie COMBO II war die prozentuale Reduktion des LDL-C-Werts nach 24 Wochen Behandlung mit Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib. Darüber hinaus wurde der Effekt auf die Änderung der LDL-C-Konzentration im Serum zu späteren Zeitpunkten sowie die Sicherheit und Verträglichkeit von Alirocumab analysiert.

***Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext***

Die Studienpopulation von COMBO II bestand zu etwa 85 % aus weißen Studienteilnehmern.

Die Art und Anzahl der Vor- bzw. Hintergrundtherapien, welche die Patienten in der Studie erhalten haben, decken das in Deutschland übliche Spektrum der medizinischen Versorgung ab. Statine sind das Mittel der ersten Wahl zur medikamentösen LDL-C-Senkung und werden meist in einer mittleren Dosierung gegeben. Bei unzureichender LDL-C-Senkung wird die Dosis entsprechend erhöht. Die Auswahl der Statine wurde in COMBO II auf Atorvastatin, Rosuvastatin und Simvastatin begrenzt. Diese Statine wurden ausgewählt, weil sie die wirksamsten und am häufigsten verschriebenen Statine darstellen. Dies trifft auch auf Deutschland zu. Als häufigste Kombinationstherapie zusätzlich zu einem Statin wird in Deutschland Ezetimib verordnet, gefolgt von Fibraten und Gallensäure-Komplexbildnern. Die klinische Praxis spiegelt sich somit auch in der Wahl der Vergleichstherapie Ezetimib wider.

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

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
OUTCOMES	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
COMBO II	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien OUTCOMES und COMBO II handelt es sich um randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-3-Studien. Die Gruppenzuteilung fand verdeckt mittels *Interactive Web Response System (IWRS)* oder *Interactive Voice Response System (IVRS)* statt. In beiden Studien war die Intervention gegenüber Studienpatienten, Prüfarzten und Mitarbeitern des Prüfzentrums verblindet. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Adaptionen des Studienprotokolls, die nach Studienbeginn vorgenommen wurden, dienten u.a. der Erläuterung oder der Vereinheitlichung von Ein- und Ausschlusskriterien und beinhalten keine relevanten Einflussgrößen für das Verzerrungspotential. Es lagen auch keine anderen endpunktübergreifenden verzerrenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial beider Studien wird daher als niedrig eingestuft.

### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Studie	
	OUTCOMES	COMBO II
<b>Mortalität</b>		
Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität)	X	_ <sup>a</sup>
Kardiovaskulärer Tod	X	_ <sup>a</sup>
Koronare Herzkrankheit (KHK)-bedingter Tod	X	_ <sup>a</sup>
<b>Morbidität</b>		
<i>Kardiovaskuläre Ereignisse (Einzelkomponenten)</i>		
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	X	_ <sup>a</sup>
Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)	X	_ <sup>a</sup>
Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris	X	_ <sup>a</sup>
Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung	X	_ <sup>a</sup>
Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz	X	_ <sup>a</sup>
Venöse thromboembolische Ereignisse	X	-
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	X	-
<i>Kardiovaskuläre Ereignisse (Kombinierte Endpunkte)</i>		
Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse ( <i>Major Adverse Cardiovascular Events</i> , MACE)	X	-
KHK-Ereignisse	X	-
Schwere KHK-Ereignisse	X	-
Kardiovaskuläre Ereignisse	X	-
Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität) oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall	X	-
<i>LDL-C-Reduktion</i>		
Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration	X	X
Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl	-	X
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
EQ-5D	_ <sup>b</sup>	_ <sup>b</sup>



<b>Sicherheit</b>		
Unerwünschte Ereignisse	x	x
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	x	x
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	x	x
Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge	x	x
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)	x	x
Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse	- <sup>c</sup>	x

<sup>a</sup> keine prädefinierte Wirksamkeitsanalyse in COMBO II, sondern post hoc als Sicherheitsendpunkt erhoben

<sup>b</sup> nicht dargestellt

<sup>c</sup> prädefinierter Wirksamkeitsendpunkt in OUTCOMES (Darstellung in den Abschnitten zur Mortalität bzw. Morbidität)  
EQ-5D: EuroQol 5 Dimensionen; KHK: Koronare Herzkrankheit; LDL-C: *low-density-lipoprotein*-Cholesterin; MACE: Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (*Major Adverse Cardiovascular Event*)

#### 4.3.1.3.1 Ergebnisse klinisch relevanter patientenrelevante Endpunkt aus RCT

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

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

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

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

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

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

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

**4.3.1.3.1.1 Mortalität - RCT**

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Endpunkten der Kategorie Mortalität

<b>Allgemeine Angaben zur Erhebung der Mortalität</b>	
<i>OUTCOMES</i>	<p>Alle Todesfälle wurden dem <i>Clinical Events Committee</i> (CEC) vorgelegt. Das Komitee prüfte die Daten des Ereignisses verblindet und validierte, ob das Ereignis dem Endpunkt entspricht. Nur die vom CEC bewerteten und validierten kardiovaskulären Ereignisse wurden für die Analysen verwendet. Ereignisse, die durch das CEC nicht klassifiziert werden konnten sowie vermutete Ereignisse des Prüfarztes, die nicht durch das CEC bestätigt werden konnten, flossen nicht in die Ergebnisanalyse ein.</p> <p>In Ereigniszeitanalysen, bei denen kein Ereignis bis zum finalen Stichtag der Analyse auftrat, wurde der Patient entweder zum Zeitpunkt der letzten Kontaktaufnahme, des Todes oder des Ausschlusses zensiert, je nachdem was zuerst eintrat.</p> <p>Die Definitionen der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse und Tod basierten auf den FDA/CDISC Standarddefinitionen für Endpunktereignisse in kardiovaskulären Studien (<i>Standardized Definitions for End Point Events in Cardiovascular Trials</i>) und auf der Thygesen Universaldefinition für die Definition von Myokardinfarkt.</p>
<i>COMBO II</i>	Mortalität wurde nicht als Wirksamkeitsendpunkt analysiert. Todesfälle wurden lediglich im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse erhoben und sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.5.4 dargestellt.
<b>Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität)</b>	
<i>OUTCOMES</i>	Der Endpunkt „Tod jeglicher Ursache“ wurde erhoben als die Zeit von der Randomisierung bis zum Eintreten von Todesfällen jeglicher Ursache. Der Endpunkt stellt die Hauptanalyse in der Endpunktkategorie Mortalität dar.
<b>Kardiovaskulärer Tod</b>	
<i>OUTCOMES</i>	<p>Der Endpunkt „Kardiovaskulärer Tod“ wurde erhoben als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintreten kardiovaskulär bedingter Todesfälle. Die Auswertung wird als ergänzende Analyse zur Gesamtmortalität dargestellt.</p> <p>Dabei war der kardiovaskuläre Tod definiert als Tod infolge eines akuten Myokardinfarkts, plötzlicher Herztod, Tod aufgrund einer Herzinsuffizienz, Tod aufgrund eines Schlaganfalls, Tod aufgrund von kardiovaskulären Prozeduren, Tod aufgrund von kardiovaskulären Blutungen und Tod aufgrund anderer kardiovaskulärer Ursachen (z. B. Lungenembolie oder periphere arterielle Verschlusskrankheit). Der Endpunkt „Kardiovaskulärer Tod“ schließt KHK-bedingte Todesfälle ein.</p>

**KHK-bedingter Tod**

**OUTCOMES** Der Endpunkt „KHK-bedingter Tod“ wurde erhoben als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintreten KHK-bedingter Todesfälle. Die Auswertung wird als ergänzende Analyse zur Gesamt mortalität dargestellt.

Dabei waren KHK-bedingte Todesfälle definiert als die Untergruppe der kardiovaskulären Todesfälle, bei denen eine eindeutige Beziehung zur zugrundeliegenden koronaren Herzkrankheit besteht, einschließlich Tod infolge eines akuten Myokardinfarkt, plötzlichem Tod, Herzinsuffizienz, Komplikation einer koronaren Revaskularisierung (die aufgrund von Symptomen durchgeführt wurde), Progression der Koronarerkrankung oder eine neue Myokardischämie, bei der die Todesursache eindeutig mit dem Verfahren zusammenhängt, unbeobachtetem und unerwartetem Tod und anderem Tod, der nicht eindeutig einer nicht-vaskulären Ursache zugeschrieben werden kann.

CDISC: *Clinical Data Interchange Standards Consortium*; CEC: *Clinical Events Committee*; FDA: Food and Drug Administration; KHK: Koronare Herzkrankheit;

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

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

Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial für Endpunkte der Kategorie „Mortalität“

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<i>OUTCOMES</i>						
Gesamt mortalität	niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig
Kardiovaskulärer Tod	niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig
KHK-bedingter Tod	niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial der Studie OUTCOMES ist als niedrig einzustufen.

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels IWRS oder IVRS. Die Intervention war während des gesamten Studienverlaufs gegenüber Studienpatienten, Prüfarzten und Mitarbeitern des Prüfzentrums verblindet. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es lagen auch keine anderen endpunktübergreifenden verzerrenden Aspekte vor.

Bei den in der Kategorie „Mortalität“ erhobenen Endpunkte „Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität)“, „Kardiovaskulärer Tod“ und „KHK-bedingter Tod“ wurde das Intention-To-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Bewertung eingetretener Todesereignisse erfolgte zentral durch das unabhängige, gegenüber der Intervention verblindete CEC (*clinical events committee*) auf der Grundlage von Standarddefinitionen. Das Verzerrungspotential ist daher auch auf Endpunktebene jeweils als niedrig einzuschätzen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für die im Folgenden aufgeführten Endpunkte für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-24: Ergebnisse zu Mortalitätsendpunkten in der ITT-Population

	Kontrolle <sup>a</sup>		Alirocumab <sup>b</sup>		Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup> HR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>d</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität)</b>					
<i>OUTCOMES</i> gesamt	9462	392 (4,1)	9462	334 (3,5)	0,85 [0,73; 0,98]; 0,0261
mST	4373	162 (3,7)	4417	131 (3,0)	0,792 [0,629; 0,997]; 0,0464
<b>Kardiovaskulärer Tod</b>					
<i>OUTCOMES</i> gesamt	9462	271 (2,9)	9462	240 (2,5)	0,88 [0,74; 1,05]; 0,1528
mST	4373	112 (2,6)	4417	91 (2,1)	0,80 [0,60; 1,05]; 0,1044
<b>KHK-bedingter Tod</b>					
<i>OUTCOMES</i> gesamt	9462	222 (2,3)	9462	205 (2,2)	0,92 [0,76; 1,11]; 0,3824
mST	4373	95 (2,2)	4417	76 (1,7)	0,78 [0,58; 1,06]; 0,1091
<sup>a</sup> Kontrolle: <i>OUTCOMES</i> – Placebo + intensiviertere Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT <sup>b</sup> Alirocumab: <i>OUTCOMES</i> – Alirocumab + intensiviertere Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT <sup>c</sup> HR: bestimmt mit Cox-Regression; stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt) <sup>d</sup> p-Wert: zweiseitig; bestimmt mit Log-Rank-Test, stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt) HR: Hazard Ratio; ITT: Intent-To-Treat-Population; KHK: Koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; mST: Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis im Beobachtungszeitraum					

In der Studie *OUTCOMES* wurden Daten zur Mortalität anhand von drei separaten Endpunkten erhoben: Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Tod, KHK-bedingter Tod.

In allen drei Mortalitätsendpunkten zeigte sich für beide Analysepopulationen (gesamt, mST) im Alirocumab-Arm eine numerische Verringerung der Sterberate gegenüber dem Vergleichsarm mit einem statistisch signifikanten Vorteil für den Endpunkt „Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität)“.

**Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität)**

In der Gesamtpopulation starben während der Behandlungsphase 3,5 % der Patienten im Behandlungs- und 4,1 % im Kontrollarm (Tabelle 4-24). Das Risiko eines Todes jeglicher Ursache unter Alirocumab-Behandlung war um 15 % geringer als unter einer intensivierten Statin-basierten Hintergrundtherapie ( $\pm$  andere LMT). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,85 [0,73; 0,98];  $p=0,0261$ ).

In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) starben 3,0 % der Patienten im Behandlungs- und 3,7 % im Kontrollarm (Tabelle 4-24). Das Risiko eines Todes jeglicher Ursache unter Alirocumab-Behandlung ist um 20,8 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Trotz eines Verlustes statistischer Power in der mST-Population (umfasst 46,4 % der Patienten der Gesamtpopulation) ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für diesen Endpunkt statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,792 [0,629; 0,997];  $p=0,0464$ ).

Die Zeit bis zum Auftreten des ersten bestätigten Todesfalls jeglicher Ursache je Behandlungsarm über einen Beobachtungszeitraum von 48 Monaten ist in den nachfolgenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt (Abbildung 4-7: Gesamtpopulation; Abbildung 4-8: mST-Population). Die individuelle Studiendauer betrug dabei mindestens 24 Monate (oder bis zum Erreichen von 1613 Zielereignissen in der Gesamtstudie). Dies spiegelt sich insbesondere in der abnehmenden Anzahl der Patienten unter Risiko in den Kaplan-Meier-Kurven wider.

Die Ereigniszeitanalysen zeigen zu Therapiebeginn für beide Behandlungsarme zunächst eine vergleichbare Inzidenzrate für den Endpunkt „Tod jeglicher Ursache“ in der Gesamt- und mST-Population. In beiden Populationen zeigt sich ab dem 18. Behandlungsmonat eine deutliche und zunehmende Reduktion der Inzidenz unter Alirocumab-Behandlung im Vergleich zur Kontrollgruppe.

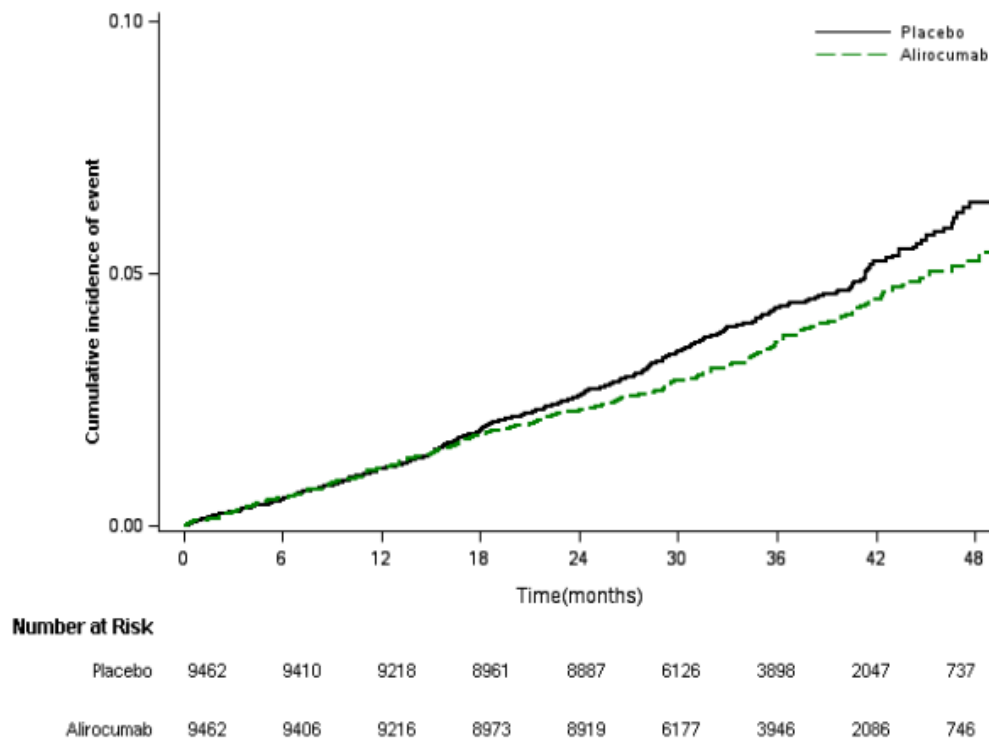


Abbildung 4-7: Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität) in der Gesamtpopulation der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz

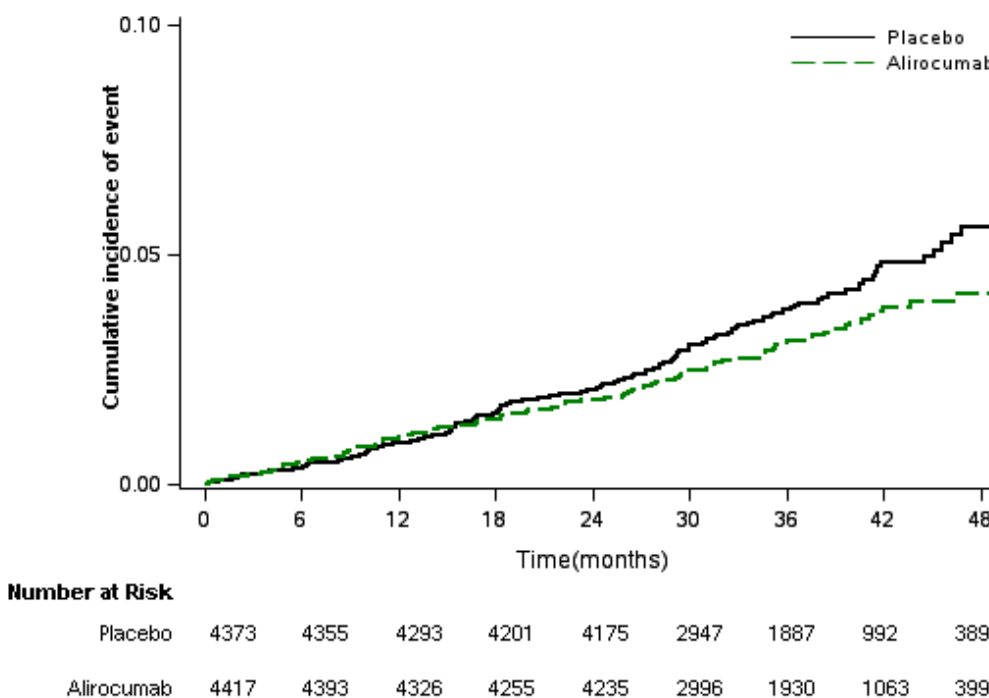


Abbildung 4-8: Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität) in der mST-Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz

### **Kardiovaskulärer Tod**

In der Gesamtpopulation starben während der Behandlungsphase 2,5 % der Patienten im Behandlungs- und 2,9 % im Kontrollarm aufgrund einer kardiovaskulären Ursache. Somit war ein kardiovaskuläres Ereignis die mit Abstand häufigste Todesursache in der Population der Studie OUTCOMES.

Das Risiko eines kardiovaskulären Todes unter Alirocumab-Behandlung war 12 % geringer als unter einer intensivierten Statin-basierten Hintergrundtherapie ( $\pm$  andere LMT). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,88 [0,74; 1,05];  $p=0,1528$ ).

In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) starben 2,1 % der Patienten im Behandlungs- und 2,6 % im Kontrollarm aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses (Tabelle 4-24). Das Risiko eines kardiovaskulären Todes unter Alirocumab-Behandlung war um 20 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,80 [0,60; 1,05];  $p=0,1044$ ).

Die Zeit bis zum Auftreten des ersten bestätigten kardiovaskulären Todesfalls je Behandlungsarm über einen Beobachtungszeitraum von 48 Monaten ist in den nachfolgenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt (Abbildung 4-9: Gesamtpopulation; Abbildung 4-10: mST-Population). Die individuelle Studiendauer betrug dabei mindestens 24 Monate (oder bis zum Erreichen von 1613 Zielereignissen in der Gesamtstudie). Dies spiegelt sich insbesondere in der abnehmenden Anzahl der Patienten unter Risiko in den Kaplan-Meier-Kurven wider.

Die Ereigniszeitanalysen zeigen zu Therapiebeginn für beide Behandlungsarme zunächst eine vergleichbare Inzidenzrate für den Endpunkt „Kardiovaskulärer Tod“ in der Gesamt- und mST-Population. In beiden Populationen zeigt sich ab dem 24. Behandlungsmonat eine zunehmende Reduktion der Inzidenz unter Alirocumab-Behandlung im Vergleich zur Kontrollgruppe.



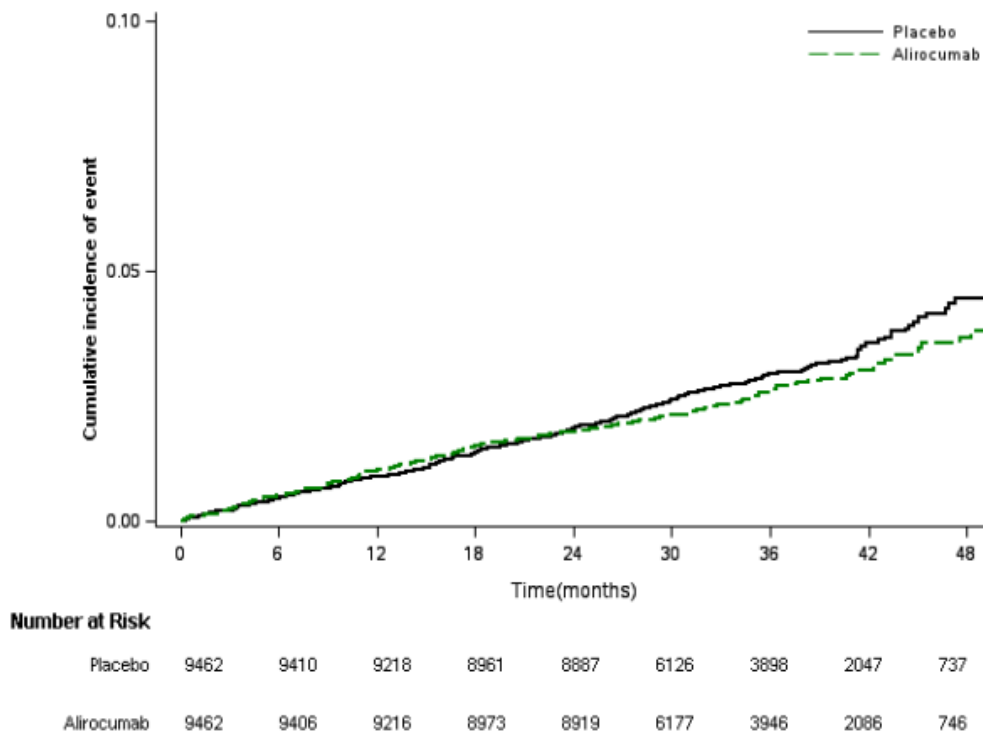


Abbildung 4-9: Zeit bis zum kardiovaskulären Tod in der Gesamtpopulation der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz

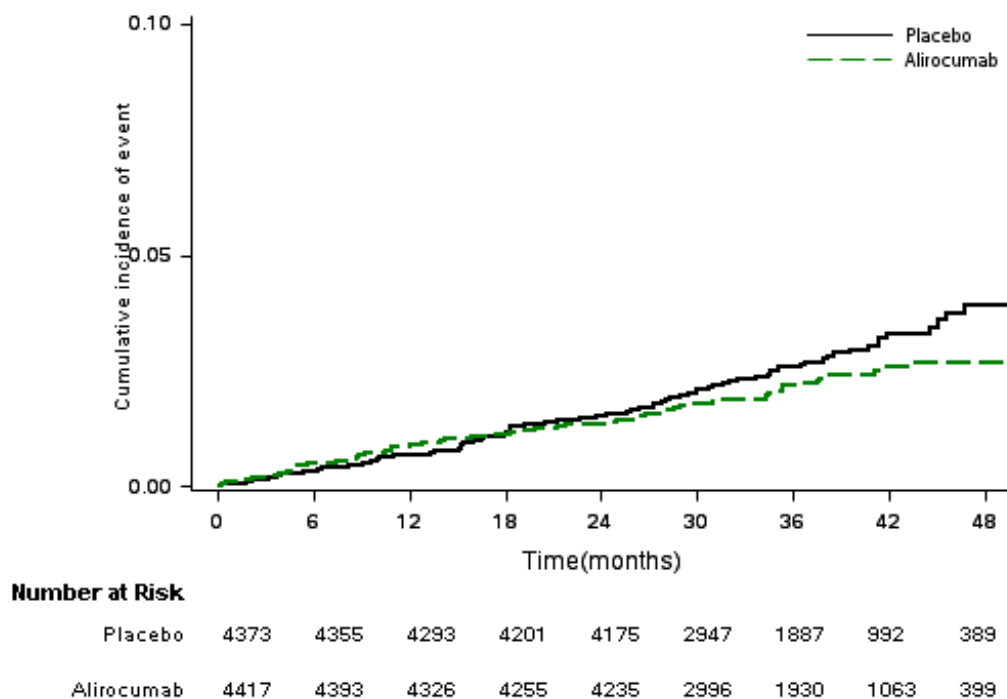


Abbildung 4-10: Zeit bis zum kardiovaskulären Tod in der mST-Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz

**KHK-bedingter Tod**

In der Gesamtpopulation starben während der Behandlungsphase 2,2 % der Patienten im Behandlungs- und 2,3 % im Kontrollarm einen KHK-bedingten Tod (Tabelle 4-24). Das Risiko eines KHK-bedingten Todes unter Alirocumab-Behandlung war 8 % geringer als unter einer intensivierten Statin-basierten Hintergrundtherapie ( $\pm$  andere LMT). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,92 [0,76; 1,11];  $p=0,3824$ ).

In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) starben 1,7 % der Patienten im Behandlungs- und 2,2 % im Kontrollarm aufgrund eines KHK-Ereignisses. Das Risiko eines KHK-bedingten Todes unter Alirocumab-Behandlung war um 22 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,58; 1,06];  $p=0,1091$ ).

Die Zeit bis zum Auftreten des ersten bestätigten KHK-bedingten Todesfalls je Behandlungsarm über einen Beobachtungszeitraum von 48 Monaten ist in den nachfolgenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt (Abbildung 4-11: Gesamtpopulation; Abbildung 4-12: mST-Population). Die individuelle Studiendauer betrug dabei mindestens 24 Monate (oder bis zum Erreichen von 1613 Zielereignissen in der Gesamtstudie). Dies spiegelt sich insbesondere in der abnehmenden Anzahl der Patienten unter Risiko in den Kaplan-Meier-Kurven wider.

Die Ereigniszeitanalysen zeigen zu Therapiebeginn für beide Behandlungsarme zunächst eine vergleichbare Inzidenzrate für den Endpunkt „KHK-bedingter Tod“ in der Gesamt- und mST-Population. In beiden Populationen zeigt sich ab etwa dem 30. Behandlungsmonat eine zunehmende Reduktion der Inzidenz unter Alirocumab-Behandlung im Vergleich zur Kontrollgruppe.

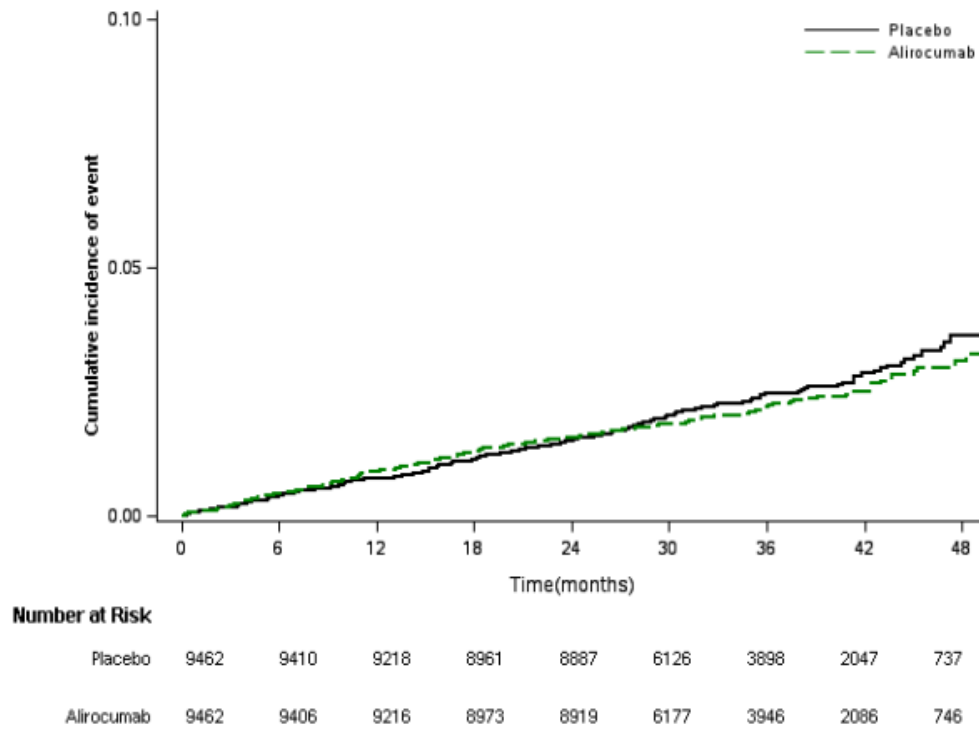


Abbildung 4-11: Zeit bis zum KHK-bedingten Tod in der Gesamtpopulation der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz

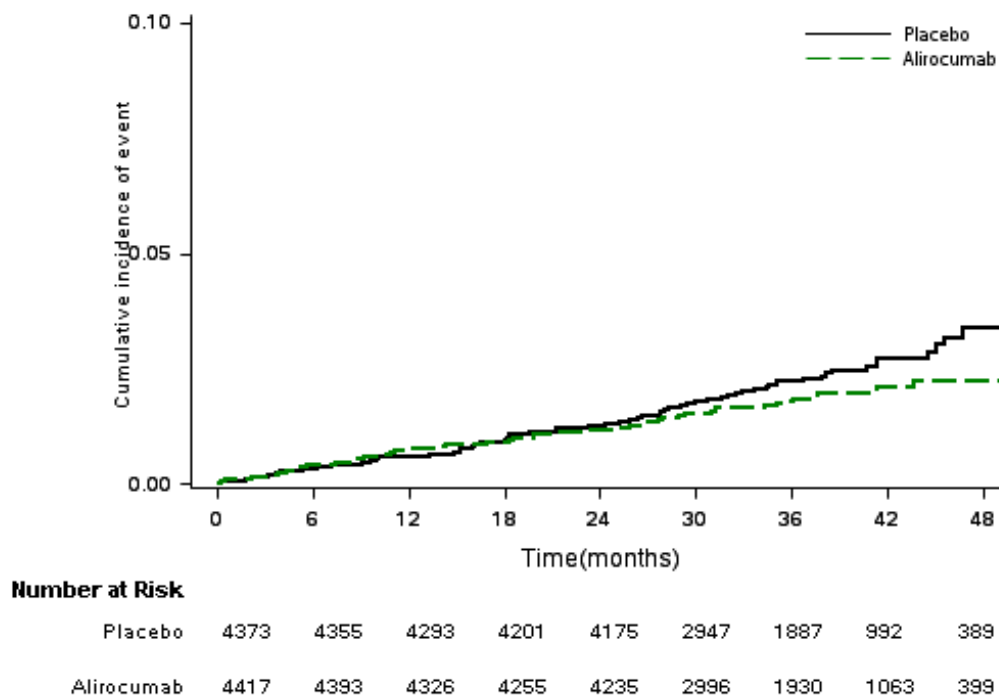


Abbildung 4-12: Zeit bis zum KHK-bedingten Tod in der mST-Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz

**Allgemeine Zusammenfassung: Endpunktkategorie Mortalität**

Die Mortalitätsdaten in der Studie OUTCOMES zeigen einen numerischen Überlebensvorteil für Patienten unter Alirocumab-Behandlung gegenüber der zVT für alle drei erhobenen Mortalitätsendpunkte mit einem statistisch signifikanten Vorteil für den Endpunkt „Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität)“ in beiden dargestellten Patientenpopulationen (gesamt, mST). Die häufigste Todesursache war in beiden Behandlungsgruppen ein kardiovaskulärer Tod, insbesondere KHK-bedingte Todesfälle.

Beide Analysepopulationen weisen jeweils die gleiche Effektrichtung auf. Der Behandlungseffekt ist stets größer (das Hazard Ratio stets kleiner) in der mST- gegenüber der Gesamtpopulation.

Die mST-Population umfasst 46,4 % der Patienten der Gesamtpopulation. Die Auswertung der mST-Population geht daher mit einem großen Verlust der statistischen Power einher. Trotzdem konnte der statistisch signifikante Vorteil im Gesamtüberleben in der Studie OUTCOMES neben der Gesamt- auch für die mST-Population gezeigt werden.

Es zeigt sich somit, dass die Einschränkung der Patientenpopulation auf die mST-Population, die mit einer maximal tolerierten Statindosis vortherapiert wurde, keine Auswirkungen auf die Ergebnisse zur Reduktion der Sterberate durch Alirocumab hat und die Ergebnisse der mST-Population auf die Gesamtpopulation übertragbar sind.

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

**Metaanalyse**

Die Erfassung und Bewertung von Todesfällen waren in den Studien OUTCOMES und COMBO II unterschiedlich operationalisiert (siehe Tabelle 4-22).

In der Studie OUTCOMES wurde die Mortalität im Rahmen von Ereigniszeitanalysen als Wirksamkeitsendpunkt erhoben. In der Studie COMBO II wurde die Mortalität nicht als Wirksamkeitsendpunkt, sondern als Sicherheitsendpunkt analysiert. Todesfälle wurden lediglich im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse als Responderanalyse ausgewertet.

Darüber hinaus ist aufgrund des inhomogenen Patientenkollektivs eine metaanalytische Auswertung der Daten beider Studien aus medizinischer und methodischer Sicht nicht sinnvoll (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3).

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Daten der Studie OUTCOMES sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Detaillierte Angaben finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

**4.3.1.3.1.2 Morbidität: Kardiovaskuläre Ereignisse (Einzelkomponenten) – RCT**

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von Endpunkten der Kategorie Morbidität – Kardiovaskuläre Ereignisse (Einzelkomponenten)

<b>Allgemeine Angaben zur Erhebung der Einzelkomponenten kardiovaskulärer Ereignisse</b>	
<b>OUTCOMES</b>	<p>Jedes verdächtige kardiovaskuläre Ereignis, dass auf einen Endpunkt hindeutete sowie alle Todesfälle wurden dem <i>Clinical Events Committee</i> (CEC) vorgelegt. Das Komitee prüfte die Daten des Ereignisses verblindet und validierte, ob das Ereignis dem Endpunkt entspricht. Nur die vom CEC bewerteten und validierten kardiovaskulären Ereignisse wurden für die Analysen verwendet. Ereignisse, die durch das CEC nicht klassifiziert werden konnten sowie vermutete Ereignisse des Prüfarztes, die nicht durch das CEC bestätigt werden konnten, flossen nicht in die Ergebnisanalyse ein.</p> <p>In Ereigniszeitanalysen, bei denen kein Ereignis bis zum finalen Stichtag der Analyse auftrat, wurde der Patient entweder zum Zeitpunkt der letzten Kontaktaufnahme, des Todes oder des Ausschlusses zensiert, je nachdem was zuerst eintrat.</p> <p>Die Definitionen der Wirksamkeitsendpunkte bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse und Tod (mit Ausnahme der Endpunkte „Venöse thromboembolische Ereignisse“ und „Periphere arterielle Verschlusskrankheit“) basierten auf den FDA/CDISC Standarddefinitionen für Endpunktereignisse in kardiovaskulären Studien (<i>Standardized Definitions for End Point Events in Cardiovascular Trials</i>) und auf der Thygesen Universaldefinition für die Definition von Myokardinfarkt.</p>
<b>COMBO II</b>	Kardiovaskuläre Ereignisse wurden nicht als Morbiditätsendpunkte analysiert. Sie wurden lediglich im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse erhoben und sind unter 4.3.1.3.1.5.6 dargestellt.
<b>Nicht-tödlicher Myokardinfarkt</b>	
<b>OUTCOMES</b>	<p>Der Endpunkt „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ wurde erhoben als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten jeglichen nicht-tödlichen Myokardinfarkts.</p> <p>Stille Myokardinfarkte, die symptomfrei eintreten jedoch anhand von Veränderungen im EKG identifiziert werden können, sind nicht Bestandteil des Endpunktes.</p>
<b>Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)</b>	
<b>OUTCOMES</b>	<p>Der Endpunkt „Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)“ wurde erhoben als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines tödlichen oder jeglichen nicht-tödlichen ischämischen Schlaganfalls.</p> <p>Hämorrhagische Infarkte, die eine parenchymale Blutung nach ZNS-Infarkt darstellten, wurden als ischämischer Schlaganfall (d. h. hämorrhagische Konversion des Infarkts) angesehen und sind Teil des Endpunktes.</p> <p>Infarkte, die nicht eindeutig als ischämisch oder hämorrhagisch klassifizierbar sind, wurden als „Schlaganfall – nicht näher klassifiziert“ dem Endpunkt zugeordnet.</p>
<b>Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris</b>	
<b>OUTCOMES</b>	<p>Der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris“ wurde erhoben als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris.</p> <p>In den Endpunkt flossen nur Diagnosen einer instabilen Angina pectoris (neues ACS-Ereignis ohne Erhöhungen der kardialen Biomarker), wenn alle folgende Kriterien erfüllt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufnahme in ein Krankenhaus oder eine Notaufnahme (bis mindestens nächsten Kalendertag) mit Symptomen, die vermutlich durch Myokardischämie mit einem beschleunigenden Tempo in den vorangegangenen 48 Stunden und/oder längeren</li> </ul>

(mindestens 20 Minuten) Beschwerden in der Brust unter Ruhebedingungen verursacht wurden

- Neuer Hochrisiko-EKG-Befund, der mit Ischämie oder Infarkt übereinstimmt
- Eindeutiger zeitgemäßer Nachweis der angiographisch signifikanten Koronarkrankheit, nachgewiesen durch den Bedarf einer Revaskularisierung oder einen angiographischen Nachweis einer signifikanten epikardialen Koronarstenose.

Die Koronarrevaskularisierung oder die diagnostische Angiographie mussten während des Krankenhausaufenthaltes für dieses Ereignis durchgeführt worden sein.

### Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung

**OUTCOMES** Der Endpunkt „Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung“ wurde erhoben als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Ischämie-bedingten koronaren Revaskularisierung. Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung umfasst dabei alle Koronarrevaskularisierungen (perkutane koronare Interventionen (PCI) oder koronararterielle Bypassoperationen (CABG)), die während der Studie durchgeführt wurden und durch neue (oder vermutete neue) Myokardischämien seit der Randomisierung ausgelöst wurden. Ausgeschlossen waren jene Prozeduren, die der Behandlung von Läsionen an Reststenosen vergangener perkutaner koronarer Interventionen dienen.

Die Gründe für die PCI bzw. CABG werden im Patientenprüfbogen wie folgt gesammelt:

- Getrieben durch eine akute Ischämie (ACS)
- Getrieben durch neue/progressive (d. h. nicht vorliegend bei Randomisierung; kein Hinweis auf Progression seit Randomisierung), chronische Ischämie (d. h. nicht im Zusammenhang mit ACS), bewiesen durch neue/progressive Symptome (Angina oder Äquivalent) oder neue/progressive Abnormalien bei Funktionstests (z. B. Stresstest, Bildgebung)
- Andere (d. h. nicht durch ACS-Ereignis oder neue/progressive chronische Ischämie)

PCI umfasst ein katheterbasiertes Werkzeug (z. B. Ballonkatheter, Schneidballons, Atherektomie-Geräte, Laser, Bare-Metal-Stents und medikamentenbeschichtete Stents), die den myokardialen Blutfluss an einer Stelle einer obstruktiven Koronarläsion durch die Erhöhung der Lumenfläche verbessern.

Die CABG ist ein offenes chirurgisches Verfahren zur Verbesserung des myokardialen Blutflusses durch die Bereitstellung eines Verbindungsrohrs (arteriell, venös oder synthetisch) für den Blutfluss distal zu einer obstruktiven Koronarläsion.

Die Einführung eines Führungsdrahtes durch einen Koronarführungskatheter in ein Koronargefäß oder aortokoronares Bypass-Transplantat zur perkutanen Koronarintervention (PCI) wird als PCI gewertet (da die Absicht besteht, eine PCI durchzuführen).

Das Einsetzen eines Führungsdrahtes zur Beurteilung der Schwere von intermediären Läsionen unter Verwendung von intravaskulärem Ultraschall, Doppler-Flussgeschwindigkeit oder fraktioneller Flussreserve werden jedoch nicht als PCI betrachtet.

### Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz

**OUTCOMES** Der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz“ wurde erhoben als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz.

Herzinsuffizienzen, die einen Krankenhausaufenthalt erfordern, sind definiert als Ereignisse, die alle der folgenden Kriterien erfüllen:

- Der Patient wird (mindestens bis zum nächsten Kalendertag) mit einer Primärdiagnose von Herzinsuffizienz ins Krankenhaus oder in die Notaufnahme eingeliefert
- Der Patient zeigt dokumentierte neue oder sich verschlechternde Symptome aufgrund einer Herzinsuffizienz bei der Präsentation, einschließlich mindestens einer der folgenden
  - Dyspnoe (Dyspnoe mit Anstrengung, Dyspnoe in Ruhe, Orthopnoe,

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ paroxysmale nächtliche Dyspnoe)</li> <li>○ Verringerte Übungstoleranz</li> <li>○ Ermüdung</li> <li>○ Andere Symptome einer Verschlechterung der Endorganperfusion oder Volumenüberlastung</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Patient hat objektive Hinweise auf eine neue oder sich verschlechternde Herzinsuffizienz, bestehend aus mindestens zwei körperlichen Untersuchungsergebnissen oder einem Befund aus einer körperlichen Untersuchung und mindestens einem Labor-, bildgebenden- oder hämodynamischen Kriterium</li> <li>• Der Patient erhält eine Einleitung oder Intensivierung der Behandlung speziell für Herzversagen</li> </ul>
<b>Venöse thromboembolische Ereignisse</b>	
<i>OUTCOMES</i>	<p>Der Endpunkt „Venöse thromboembolische Ereignisse“ wurde erhoben als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines venösen thromboembolischen Ereignisses von Interesse (tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien).</p> <p>Klinisch signifikante Komplikationen oder Verfahren im Zusammenhang mit venösen thromboembolischen Ereignissen von Interesse, die nicht zum Zeitpunkt der Randomisierung geplant waren, wurden im Patientenprüfbogen erhoben.</p>
<b>Periphere arterielle Verschlusskrankheit</b>	
<i>OUTCOMES</i>	<p>Der Endpunkt „Periphere arterielle Verschlusskrankheit“ wurde erhoben als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit der unteren Extremitäten von Interesse (periphere Revaskularisierung der unteren Extremitäten oder kritische Extremitätenischämie).</p> <p>Klinisch signifikante Komplikationen oder Verfahren im Zusammenhang mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit von Interesse, die nicht zum Zeitpunkt der Randomisierung geplant waren, wurden im Patientenprüfbogen erhoben.</p>
<p>ACS: Akutes Koronarsyndrom (<i>acute coronary syndrome</i>); CABG: koronararterielle Bypassoperationen (<i>coronary artery bypass graft</i>); CDISC: <i>Clinical Data Interchange Standards Consortium</i>; CEC: <i>Clinical Events Committee</i>; EKG: Elektrokardiogramm; FDA: <i>Food and Drug Administration</i>; PCI: perkutane koronare Interventionen, ZNS: Zentralnervensystem</p>	

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

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



Tabelle 4-26: Verzerrungspotenzial für Endpunkte der Kategorie „Morbidity – Kardiovaskuläre Ereignisse (Einzelkomponenten)“

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<i>OUTCOMES</i>						
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig
Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)	niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig
Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris	niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig
Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung	niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig
Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz	niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig
Venöse thromboembolische Ereignisse	niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial der Studie OUTCOMES ist als niedrig einzustufen.

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels IWRS oder IVRS. Die Intervention war während des gesamten Studienverlaufs gegenüber Studienpatienten, Prüfarzten und Mitarbeitern des Prüfzentrums verblindet. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es lagen auch keine anderen endpunktübergreifenden verzerrenden Aspekte vor.

Bei den in der Kategorie „Morbidity – Kardiovaskuläre Ereignisse (Einzelkomponenten)“ erhobenen Endpunkten wurde das Intention-To-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Bewertung von Ereignissen als nicht-tödlicher Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich), Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris, Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung oder Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz erfolgte zentral durch das unabhängige, gegenüber der Intervention verblindete CEC (*clinical events committee*) auf der Grundlage von Standarddefinitionen. Die Bewertung von Ereignissen als venöse thromboembolische Ereignisse oder periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) erfolgte durch das gegenüber der Intervention

verblindete Prüfpersonal. Das Verzerrungspotential ist daher auch auf Endpunktebene jeweils als niedrig einzuschätzen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für die im Folgenden aufgeführten Endpunkte für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-27: Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie „Morbidity – Kardiovaskuläre Ereignisse (Einzelkomponenten)“ in der ITT-Population

	Kontrolle <sup>a</sup>		Alirocumab <sup>b</sup>		Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup> HR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>d</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>Nicht-tödlicher Myokardinfarkt</b>					
<i>OUTCOMES</i> gesamt	9462	722 (7,6)	9462	626 (6,6)	0,86 [0,77; 0,96]; 0,0058
mST	4373	351 (8,0)	4417	300 (6,8)	0,83 [0,71; 0,97]; 0,0171
<b>Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)</b>					
<i>OUTCOMES</i> gesamt	9462	152 (1,6)	9462	111 (1,2)	0,73 [0,57; 0,93]; 0,0097
mST	4373	70 (1,6)	4417	48 (1,1)	0,67 [0,47; 0,97]; 0,0326
<b>Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris</b>					
<i>OUTCOMES</i> gesamt	9462	60 (0,6)	9462	37 (0,4)	0,61 [0,41; 0,92]; 0,0177
mST	4373	37 (0,8)	4417	23 (0,5)	0,61 [0,36; 1,02]; 0,0567
<b>Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung</b>					
<i>OUTCOMES</i> gesamt	9462	828 (8,8)	9462	731 (7,7)	0,88 [0,79; 0,97]; 0,0094
mST	4373	398 (9,1)	4417	353 (8,0)	0,865 [0,749; 0,998]; 0,0462
<b>Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz</b>					
<i>OUTCOMES</i> gesamt	9462	179 (1,9)	9462	176 (1,9)	0,98 [0,79; 1,20]; 0,8357
mST	4373	86 (2,0)	4417	76 (1,7)	0,87 [0,64; 1,19]; 0,3833
<b>Venöse thromboembolische Ereignisse</b>					
<i>OUTCOMES</i> gesamt	9462	55 (0,6)	9462	37 (0,4)	0,67 [0,44; 1,01]; 0,0556
mST	4373	31 (0,7)	4417	18 (0,4)	0,56 [0,32; 1,01]; 0,0500
<b>Periphere arterielle Verschlusskrankheit</b>					
<i>OUTCOMES</i> gesamt	9462	145 (1,5)	9462	101 (1,1)	0,69 [0,54; 0,89]; 0,0042
mST	4373	79 (1,8)	4417	58 (1,3)	0,711 [0,507; 0,998]; 0,0475

<sup>a</sup> Kontrolle: OUTCOMES – Placebo + intensivierte Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT  
<sup>b</sup> Alirocumab: OUTCOMES – Alirocumab + intensivierte Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT  
<sup>c</sup> HR: bestimmt mit Cox-Regression; stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt)  
<sup>d</sup> p-Wert: zweiseitig; bestimmt mit Log-Rank-Test, stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt)  
HR: Hazard Ratio; ITT: Intent-To-Treat-Population; KHK: Koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; mST: Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis im Beobachtungszeitraum;

In der Studie OUTCOMES wurden patientenrelevante kardiovaskuläre Endpunkte in der Kategorie Morbidität erhoben. Diese wurden als Einzelkomponenten und in Form a priori definierter Kombinationsendpunkte ausgewertet.

Im Folgenden sind zunächst die Auswertungen der definierten Einzelkomponenten dargestellt und diskutiert. In allen (mit Ausnahme von „Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz“ in der Gesamtpopulation) zeigte sich mindestens ein numerischer Vorteil für die Behandlung mit Alirocumab gegenüber der zVT durch die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse.

### **Nicht-tödlicher Myokardinfarkt**

In der Gesamtpopulation erlitten während der Behandlungsphase 6,6 % der Patienten im Behandlungs- und 7,6 % im Kontrollarm einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt (Tabelle 4-27). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 14 % geringer als unter einer intensivierten Statin-basierten Hintergrundtherapie ( $\pm$  andere LMT). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,86 [0,77; 0,96];  $p=0,0058$ ).

In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) erlitten 6,8 % der Patienten im Behandlungs- und 8,0 % im Kontrollarm einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt (Tabelle 4-27). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 17 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Trotz eines Verlustes statistischer Power in der mST-Population (umfasst 46,4 % der Patienten der Gesamtpopulation) ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für diesen Endpunkt statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,83 [0,71; 0,97];  $p=0,0171$ ).

Die Zeit bis zum Auftreten des ersten bestätigten nicht-tödlichen Myokardinfarkts je Behandlungsarm über einen Beobachtungszeitraum von 48 Monaten ist in den nachfolgenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt (Abbildung 4-13: Gesamtpopulation; Abbildung 4-14: mST-Population). Die individuelle Studiendauer betrug dabei mindestens 24 Monate (oder bis zum Erreichen von 1613 Zielereignissen in der Gesamtstudie). Dies spiegelt sich insbesondere in der abnehmenden Anzahl der Patienten unter Risiko in den Kaplan-Meier-Kurven wider.

Die Ereigniszeitanalysen zeigen zu Therapiebeginn für beide Behandlungsarme zunächst eine vergleichbare Inzidenzrate für das Auftreten nicht-tödlicher Myokardinfarkte in der Gesamt- und mST-Population. Ab dem 12. Behandlungsmonat zeigt sich in beiden Populationen eine zunehmende Reduktion der Inzidenz unter Alirocumab-Behandlung im Vergleich zur Kontrollgruppe.

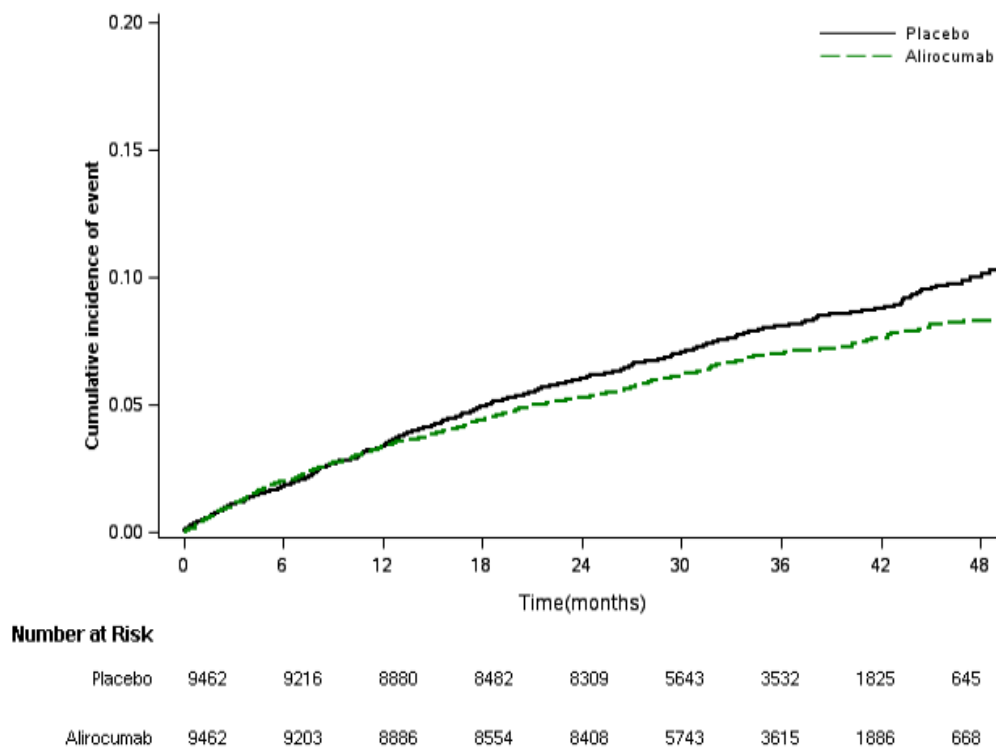


Abbildung 4-13: Zeit bis zum ersten Auftreten eines nicht-tödlichen Myokardinfarkts in der Gesamtpopulation der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz

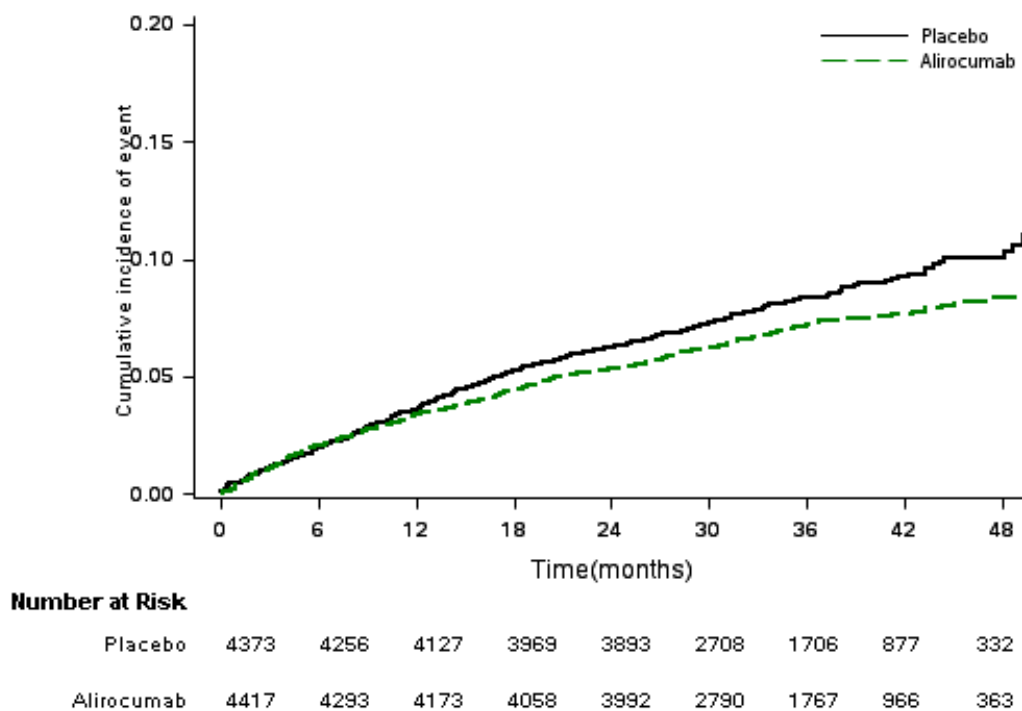


Abbildung 4-14: Zeit bis zum ersten Auftreten eines nicht-tödlichen Myokardinfarkts in der mST-Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz

**Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)**

In der Gesamtpopulation erlitten während der Behandlungsphase 1,2 % der Patienten im Behandlungs- und 1,6 % im Kontrollarm einen ischämischen Schlaganfall (Tabelle 4-27). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 27 % geringer als unter einer intensivierten Statin-basierten Hintergrundtherapie ( $\pm$  andere LMT). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,73 [0,57; 0,93];  $p=0,0097$ ).

In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) erlitten 1,1 % der Patienten im Behandlungs- und 1,6 % im Kontrollarm einen ischämischen Schlaganfall (Tabelle 4-27). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war hier um 33 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Trotz eines Verlustes statistischer Power in der mST-Population (umfasst 46,4 % der Patienten der Gesamtpopulation) ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für diesen Endpunkt statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,47; 0,97];  $p=0,0326$ ).

Die Zeit bis zum Auftreten des ersten bestätigten ischämischen Schlaganfalls je Behandlungsarm über einen Beobachtungszeitraum von 48 Monaten ist in den nachfolgenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt (Abbildung 4-15: Gesamtpopulation; Abbildung 4-16: mST-Population). Die individuelle Studiendauer betrug dabei mindestens 24 Monate (oder bis zum Erreichen von 1613 Zielereignissen in der Gesamtstudie). Dies spiegelt sich insbesondere in der abnehmenden Anzahl der Patienten unter Risiko in den Kaplan-Meier-Kurven wider.

Die Ereigniszeitanalysen zeigen zu Therapiebeginn für beide Behandlungsarme zunächst eine vergleichbare Inzidenzrate für das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls in der Gesamt- und mST-Population. Bereits ab dem sechsten Behandlungsmonat zeigt sich in beiden Populationen eine Reduktion der Inzidenz unter Alirocumab-Behandlung im Vergleich zur Kontrollgruppe.

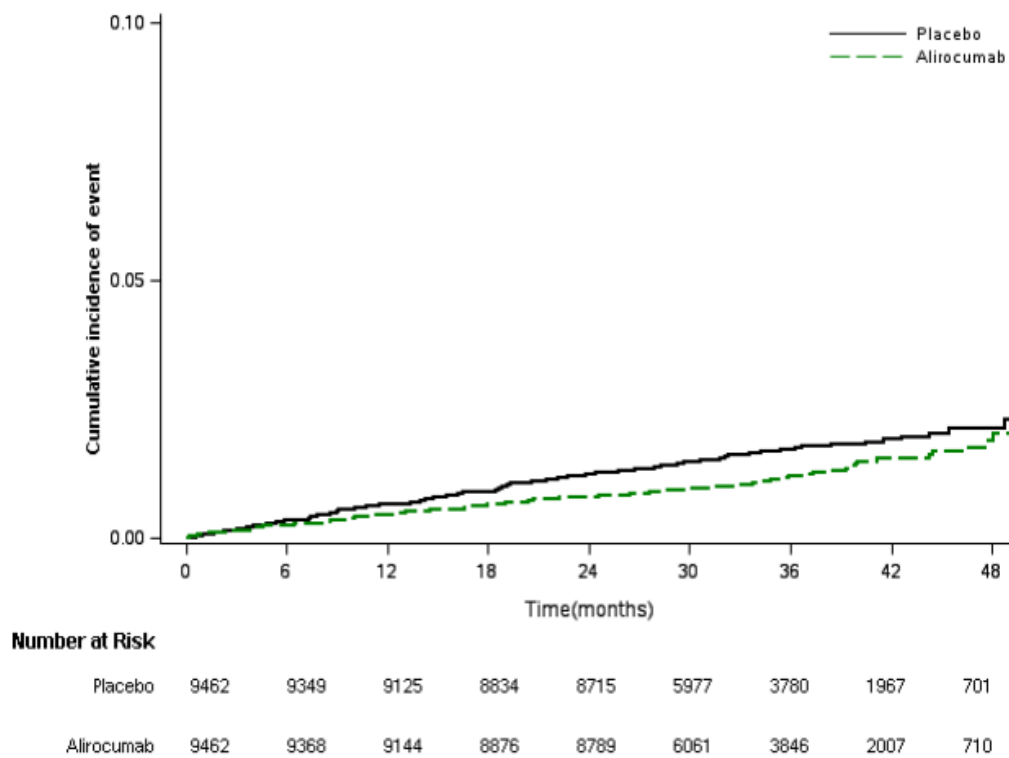


Abbildung 4-15: Zeit bis zum ersten Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls in der Gesamtpopulation der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz

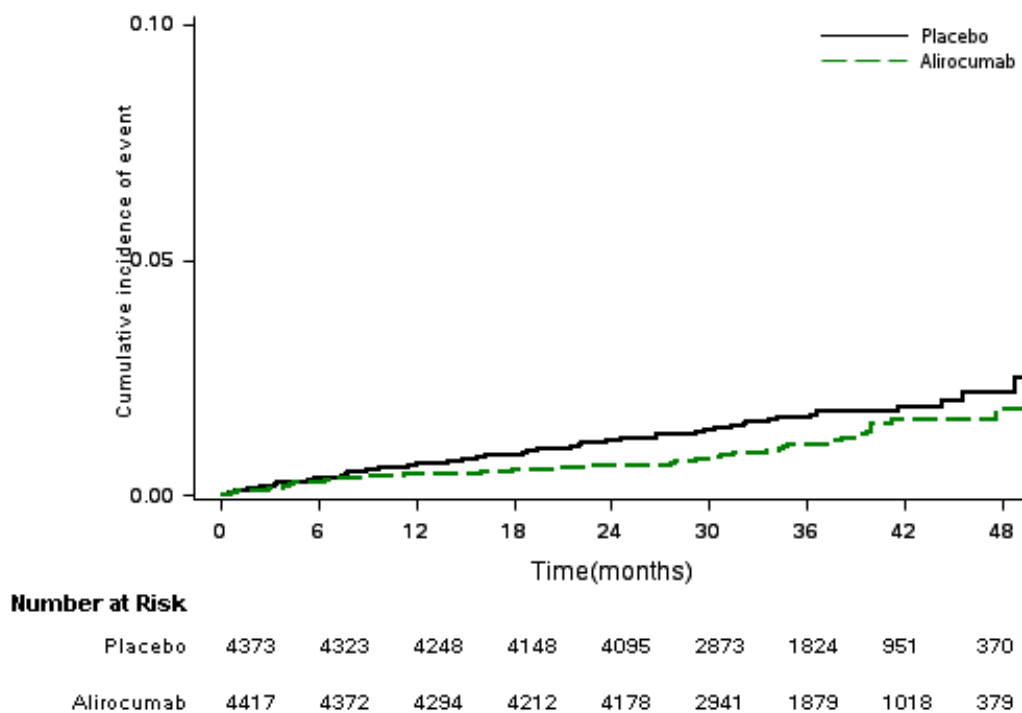


Abbildung 4-16: Zeit bis zum ersten Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls in der mST-Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz

**Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris**

In der Gesamtpopulation wurden während der Behandlungsphase 0,4 % der Patienten im Behandlungs- und 0,6 % im Kontrollarm aufgrund einer instabilen Angina pectoris hospitalisiert (Tabelle 4-27). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 39 % geringer als unter einer intensivierten Statin-basierten Hintergrundtherapie ( $\pm$  andere LMT). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,41; 0,92];  $p=0,0177$ ).

In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) wurden 0,5 % der Patienten im Behandlungs- und 0,8 % im Kontrollarm aufgrund einer instabilen Angina pectoris hospitalisiert (Tabelle 4-27). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war auch hier um 39 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Aufgrund des Verlustes statistischer Power durch die Betrachtung einer Teilpopulation (mST-Population umfasst 46,4 % der Patienten der Gesamtpopulation) ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für diesen Endpunkt nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,36; 1,02];  $p=0,0567$ ).

Die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris über einen Beobachtungszeitraum von 48 Monaten ist je Behandlungsarm in den nachfolgenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt (Abbildung 4-17: Gesamtpopulation; Abbildung 4-18: mST-Population). Die individuelle Studiendauer betrug dabei mindestens 24 Monate (oder bis zum Erreichen von 1613 Zielereignissen in der Gesamtstudie). Dies spiegelt sich insbesondere in der abnehmenden Anzahl der Patienten unter Risiko in den Kaplan-Meier-Kurven wider.

Die Ereigniszeitanalysen zeigen zu Therapiebeginn für beide Behandlungsarme zunächst eine vergleichbare Inzidenzrate für Hospitalisierungen aufgrund einer instabilen Angina pectoris in der Gesamt- und mST-Population. Ab dem 12. Behandlungsmonat zeigt sich in beiden Populationen eine zunehmende Reduktion der Inzidenz unter Alirocumab-Behandlung im Vergleich zur Kontrollgruppe.

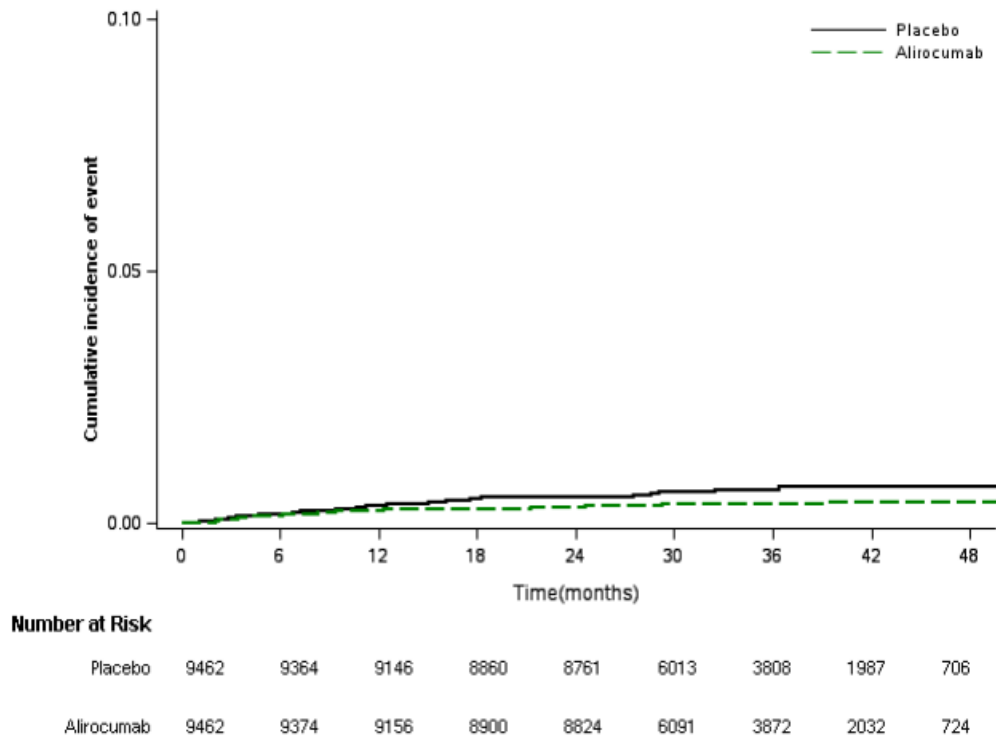


Abbildung 4-17: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris in der Gesamtpopulation der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz

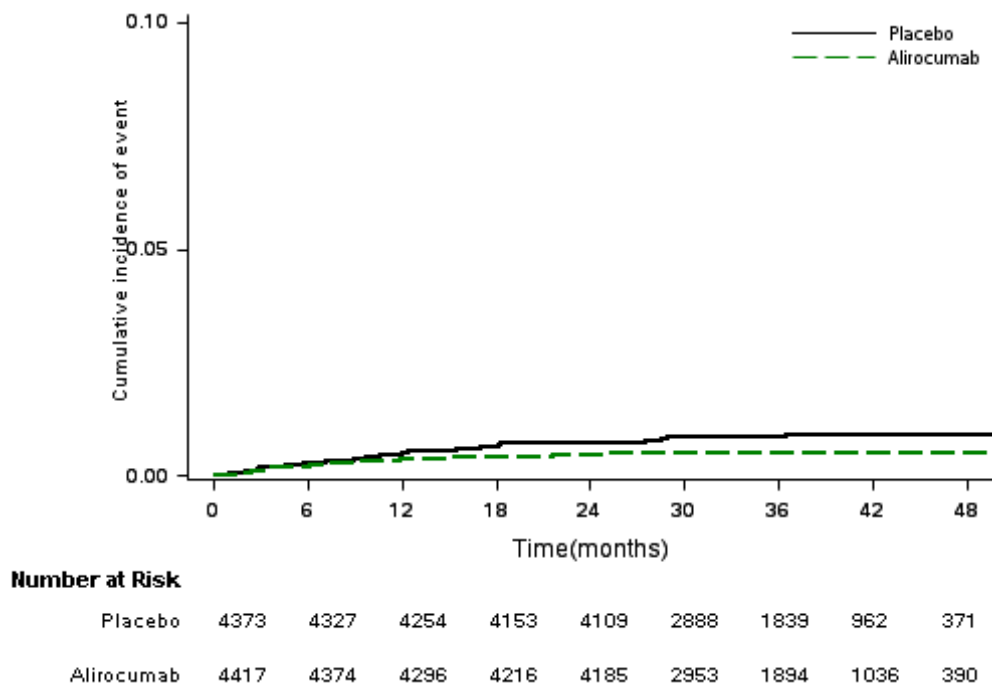


Abbildung 4-18: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris in der mST-Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz



### **Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung**

In der Gesamtpopulation erfolgte während der Behandlungsphase bei 7,7 % der Patienten im Behandlungs- und 8,8 % im Kontrollarm eine Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung (Tabelle 4-27). Das Risiko einer Revaskularisierung unter Alirocumab-Behandlung war um 12 % geringer als unter einer intensivierten Statin-basierten Hintergrundtherapie ( $\pm$  andere LMT). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,88 [0,79; 0,97];  $p=0,0094$ ).

In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) erfolgte bei 8,0 % der Patienten im Behandlungs- und 9,1 % im Kontrollarm eine Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung (Tabelle 4-27). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war hier um 13,5 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Trotz des Verlustes statistischer Power durch die Betrachtung einer Teilpopulation (mST-Population umfasst 46,4 % der Patienten der Gesamtpopulation) ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für diesen Endpunkt statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,865 [0,749; 0,998];  $p=0,0462$ ).

Die Zeit bis zur ersten Ischämie-bedingten koronaren Revaskularisierung über einen Beobachtungszeitraum von 48 Monaten ist je Behandlungsarm in den nachfolgenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt (Abbildung 4-19: Gesamtpopulation; Abbildung 4-20: mST-Population). Die individuelle Studiendauer betrug dabei mindestens 24 Monate (oder bis zum Erreichen von 1613 Zielereignissen in der Gesamtstudie). Dies spiegelt sich insbesondere in der abnehmenden Anzahl der Patienten unter Risiko in den Kaplan-Meier-Kurven wider.

Die Ereigniszeitanalysen zeigen zu Therapiebeginn für beide Behandlungsarme zunächst eine vergleichbare Inzidenzrate für Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierungen in der Gesamt- und mST-Population. In beiden Populationen zeigt sich im Studienverlauf eine zunehmende Reduktion der Inzidenz unter Alirocumab-Behandlung im Vergleich zur Kontrollgruppe; in der Gesamtpopulation nach etwa 15 Behandlungsmonaten, in der mST-Population bereits schon nach etwa 9 Behandlungsmonaten.

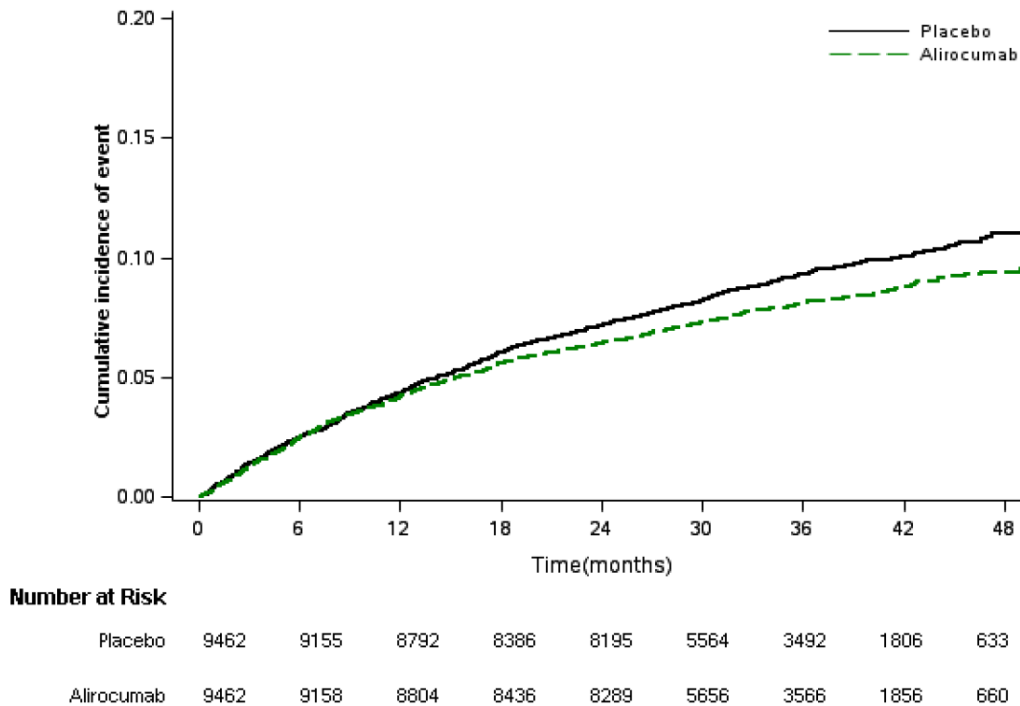


Abbildung 4-19: Zeit bis zur ersten Ischämie-bedingten koronaren Revaskularisierung in der Gesamtpopulation der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz

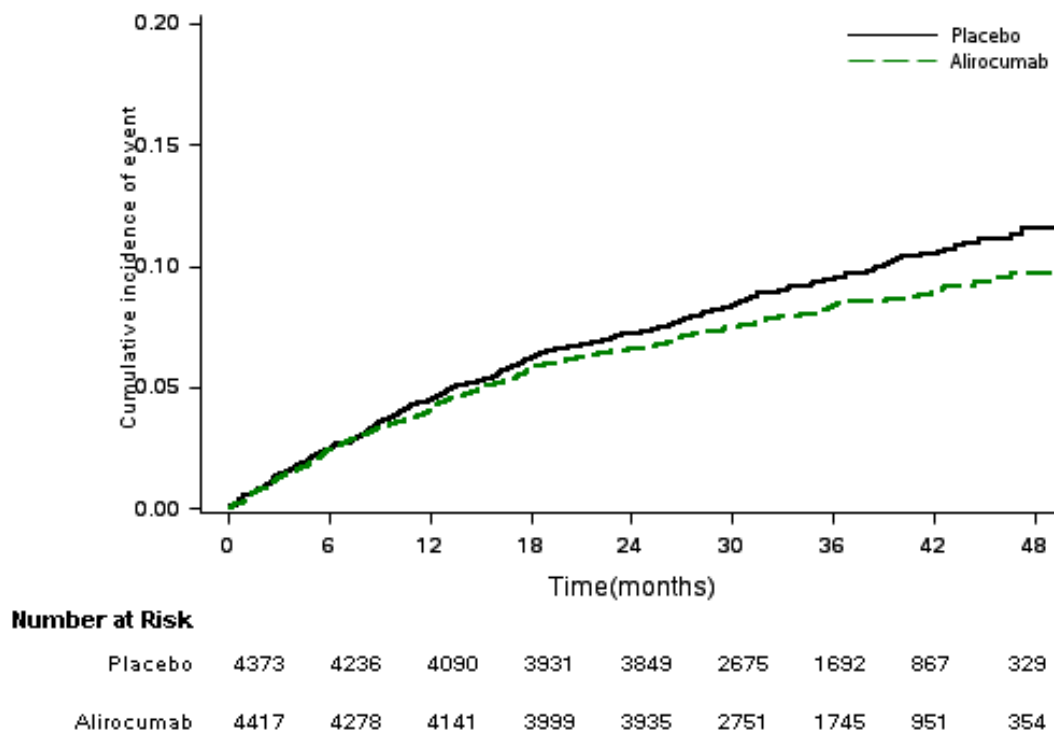


Abbildung 4-20: Zeit bis zur ersten Ischämie-bedingten koronaren Revaskularisierung in der mST-Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz

**Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz**

In der Gesamtpopulation wurden während der Behandlungsphase 1,9 % der Patienten im Behandlungs- und im Kontrollarm aufgrund einer Herzinsuffizienz hospitalisiert (Tabelle 4-27). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 2 % geringer als unter einer intensivierten Statin-basierten Hintergrundtherapie ( $\pm$  andere LMT). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,98 [0,79; 1,20];  $p=0,8357$ ).

In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) wurden 1,7 % der Patienten im Behandlungs- und 2,0 % im Kontrollarm aufgrund einer Herzinsuffizienz hospitalisiert (Tabelle 4-27). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war hier um 13 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für diesen Endpunkt ist nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,87 [0,64; 1,19];  $p=0,3833$ ).

Die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz über einen Beobachtungszeitraum von 48 Monaten ist je Behandlungsarm in den nachfolgenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt (Abbildung 4-21: Gesamtpopulation; Abbildung 4-22: mST-Population). Die individuelle Studiendauer betrug dabei mindestens 24 Monate (oder bis zum Erreichen von 1613 Zielereignissen in der Gesamtstudie). Dies spiegelt sich insbesondere in der abnehmenden Anzahl der Patienten unter Risiko in den Kaplan-Meier-Kurven wider.

Die Ereigniszeitanalysen zeigen zu Therapiebeginn für beide Behandlungsarme zunächst eine vergleichbare Inzidenzrate für Hospitalisierungen aufgrund einer Herzinsuffizienz in der Gesamt- und mST-Population. In der Gesamtpopulation zeigte sich erst nach einer Behandlungsdauer von 42 Monaten eine Reduktion der Inzidenz unter Alirocumab-Behandlung im Vergleich zur Kontrollgruppe. In der mST-Population nahm die Inzidenz bereits deutlich nach 36 Behandlungsmonaten ab.

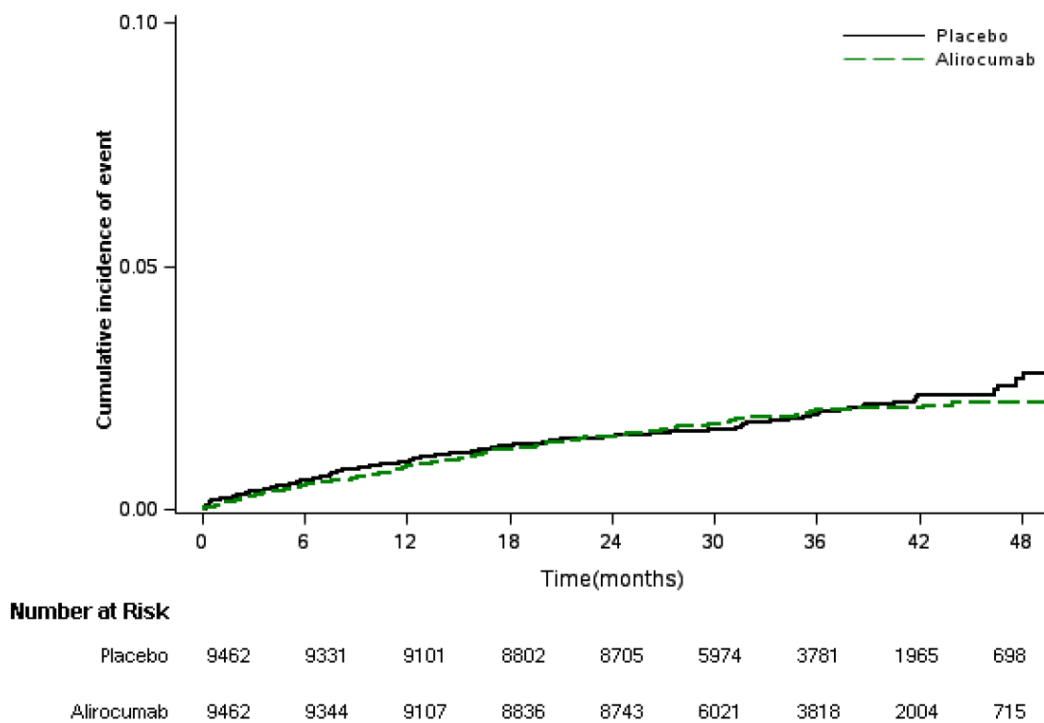


Abbildung 4-21: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz in der Gesamtpopulation der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz

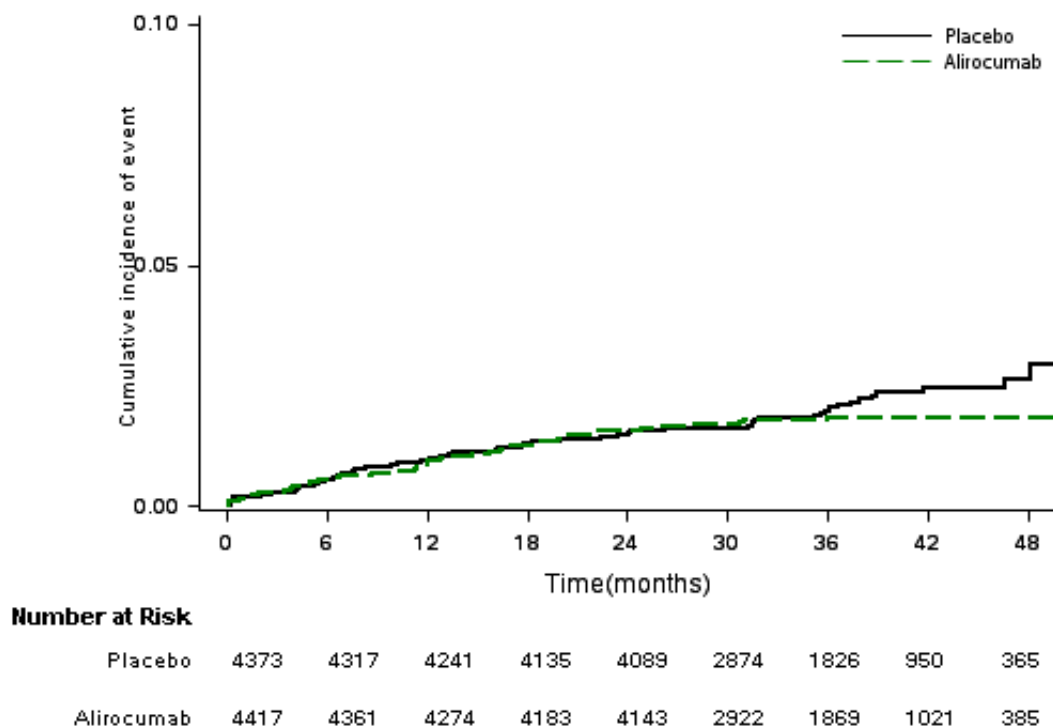


Abbildung 4-22: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz in der mST-Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz

### **Venöse thromboembolische Ereignisse**

In der Gesamtpopulation trat während der Behandlungsphase bei 0,4 % der Patienten im Behandlungs- und 0,6 % im Kontrollarm ein venöses thromboembolisches Ereignis auf (Tabelle 4-27). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 33 % geringer als unter einer intensivierten Statin-basierten Hintergrundtherapie ( $\pm$  andere LMT). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,44; 1,01];  $p=0,0556$ ).

In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) trat bei 0,4 % der Patienten im Behandlungs- und 0,7 % im Kontrollarm ein venöses thromboembolisches Ereignis auf (Tabelle 4-27). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 44 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,32; 1,01];  $p=0,0500$ ).

Die Zeit bis zum Auftreten des ersten bestätigten venösen thromboembolischen Ereignisses je Behandlungsarm über einen Beobachtungszeitraum von 48 Monaten ist in den nachfolgenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt (Abbildung 4-23: Gesamtpopulation; Abbildung 4-24: mST-Population). Die individuelle Studiendauer betrug dabei mindestens 24 Monate (oder bis zum Erreichen von 1613 Zielereignissen in der Gesamtstudie). Dies spiegelt sich insbesondere in der abnehmenden Anzahl der Patienten unter Risiko in den Kaplan-Meier-Kurven wider.

Die Ereigniszeitanalysen zeigen zu Therapiebeginn für beide Behandlungsarme zunächst eine vergleichbare Inzidenzrate für das Auftreten eines venösen thromboembolischen Ereignisses in der Gesamt- und mST-Population. Etwa ab dem 33. Behandlungsmonat zeigt sich in beiden Populationen eine Reduktion der Inzidenz unter Alirocumab-Behandlung im Vergleich zur Kontrollgruppe.

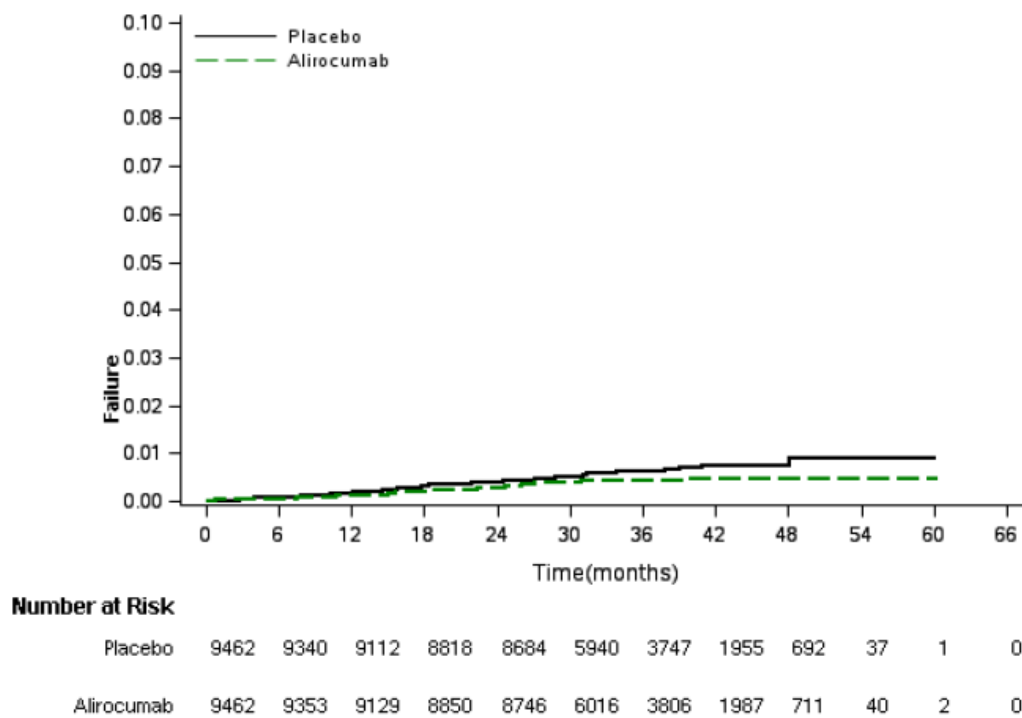


Abbildung 4-23: Zeit bis zum ersten venösen thromboembolischen Ereignisses in der Gesamtpopulation der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz

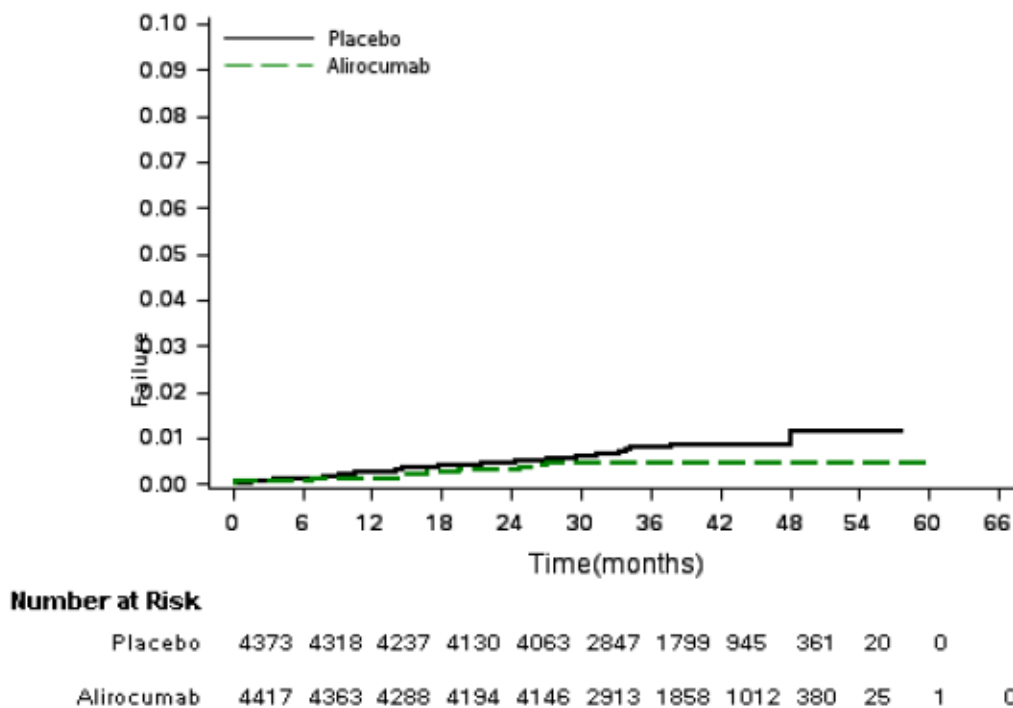


Abbildung 4-24: Zeit bis zum ersten venösen thromboembolischen Ereignisses in der mST-Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz

**Periphere arterielle Verschlusskrankheit**

In der Gesamtpopulation trat während der Behandlungsphase bei 1,1 % der Patienten im Behandlungs- und 1,5 % im Kontrollarm eine pAVK auf (Tabelle 4-27). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 31 % geringer als unter einer intensivierten Statin-basierten Hintergrundtherapie ( $\pm$  andere LMT). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,54; 0,89];  $p=0,0042$ ).

In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vorthherapie) trat bei 1,3 % der Patienten im Behandlungs- und 1,8 % im Kontrollarm eine pAVK auf (Tabelle 4-27). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 29 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,71 [0,507; 0,998];  $p=0,0475$ ).

Die Zeit bis zum Auftreten des ersten Falls einer bestätigten peripheren arteriellen Verschlusskrankheit je Behandlungsarm über einen Beobachtungszeitraum von 48 Monaten ist in den nachfolgenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt (Abbildung 4-25: Gesamtpopulation; Abbildung 4-26: mST-Population). Die individuelle Studiendauer betrug dabei mindestens 24 Monate (oder bis zum Erreichen von 1613 Zielereignissen in der Gesamtstudie). Dies spiegelt sich insbesondere in der abnehmenden Anzahl der Patienten unter Risiko in den Kaplan-Meier-Kurven wider.

Die Ereigniszeitanalysen zeigen zu Therapiebeginn für beide Behandlungsarme zunächst eine vergleichbare Inzidenzrate für das Auftreten einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit in der Gesamt- und mST-Population. Bereits nach drei Monaten zeigt sich in beiden Populationen eine Reduktion der Inzidenz unter Alirocumab-Behandlung im Vergleich zur Kontrollgruppe.

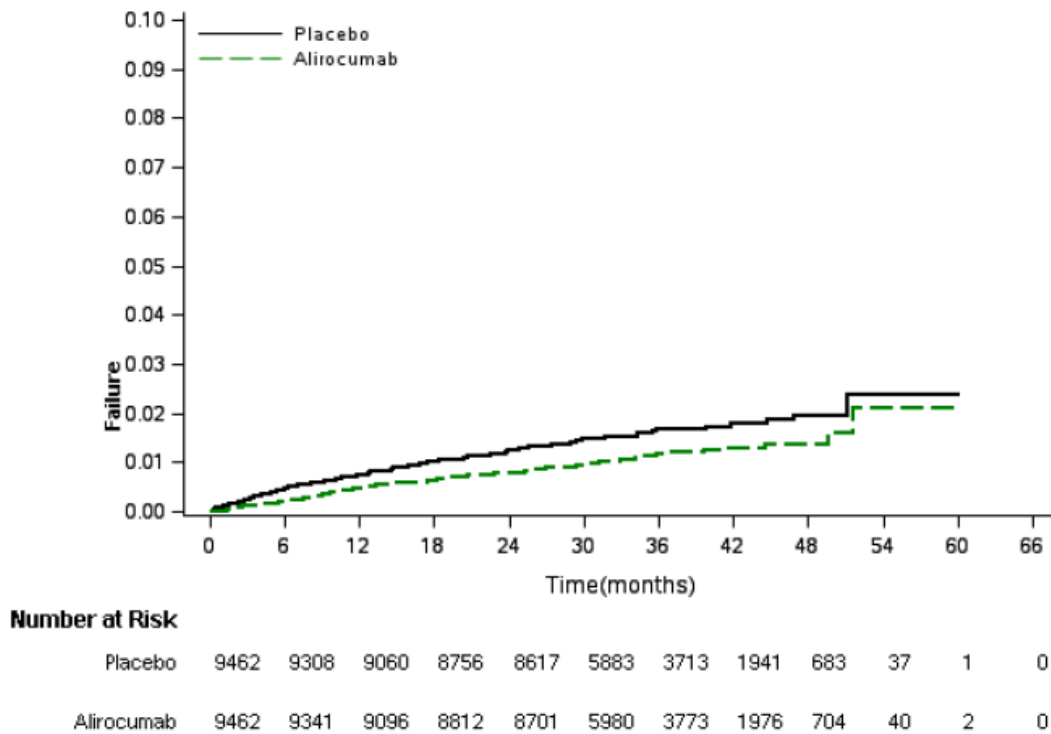


Abbildung 4-25: Zeit bis zur ersten peripheren arteriellen Verschlusskrankheit in der Gesamtpopulation der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz

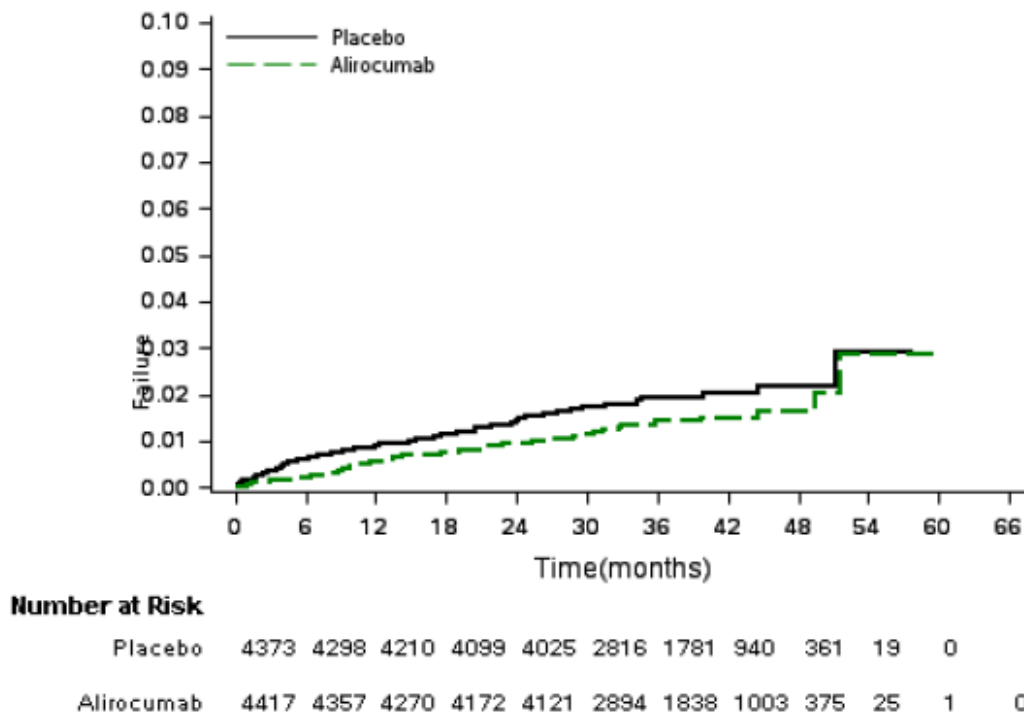


Abbildung 4-26: Zeit bis zur ersten peripheren arteriellen Verschlusskrankheit in der mST-Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz



**Allgemeine Zusammenfassung: Endpunktkategorie Morbidität – Kardiovaskuläre Ereignisse (Einzelkomponenten)**

Die Morbiditätsdaten der Studie OUTCOMES zeigen in allen a priori definierten kardiovaskulären Einzelkomponenten einen numerischen Vorteil in der Reduktion der erhobenen kardiovaskulären Ereignisse für Patienten unter Alirocumab-Behandlung im Vergleich zur zVT. Dieser Vorteil zeigte sich sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der mST-Population. Einzig „Hospitalisierungen aufgrund einer Herzinsuffizienz“ waren in der Gesamtpopulation in beiden Behandlungsarmen gleich häufig.

Die Reduktion der Ereignisrate für die Endpunkte „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“, „Ischämischer Schlaganfall“, „Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung“, „Periphere arterielle Verschlusskrankheit“ war unter Alirocumab-Behandlung im Vergleich zur Kontrollintervention in beiden dargestellten Populationen (gesamt, mST) statistisch signifikant. Für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris“ zeigte sich in der Gesamtpopulation eine statistisch signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse unter Alirocumab.

Die am häufigsten im Verlauf der Studie OUTCOMES aufgetretenen kardiovaskulären Ereignisse waren Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierungen und nicht-tödliche Myokardinfarkte. Diese traten in der mST-Population noch häufiger auf als in der Gesamtpopulation.

Beide Analysepopulationen (gesamt, mST) weisen für die erhobenen kardiovaskulären Endpunkte jeweils die gleiche Effektrichtung auf. Der numerische Vorteil in der mST-Population ist stets größer (das Hazard Ratio dementsprechend kleiner) im Vergleich zur Gesamtpopulation (ausgenommen „Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris“ und „Periphere arterielle Verschlusskrankheit“).

Die mST-Population umfasst 46,4 % der Patienten der Gesamtpopulation. Die Auswertung der mST-Population geht daher mit einem großen Verlust der statistischen Power einher. Trotzdem zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Alirocumab gegenüber der zVT in der Studie OUTCOMES neben der Gesamt- auch für die mST-Population in der Reduktion folgender kardiovaskulärer Ereignisse:

- „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“
- „Ischämischer Schlaganfall“
- „Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung“
- „Periphere arterielle Verschlusskrankheit“

Es zeigt sich somit, dass die Einschränkung der Patientenpopulation auf die mST-Population, die mit einer maximal tolerierten Statindosis vortherapiert wurde, keine Auswirkungen auf die

Ergebnisse zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Alirocumab hat und die Ergebnisse der mST-Population derjenigen, der auf die Gesamtpopulation entsprechen.

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

### **Metaanalyse**

Der Bewertung liegt nur eine Studie zu Grunde. Daher ist eine Metaanalyse nicht durchführbar.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Daten der Studie OUTCOMES sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Detaillierte Angaben finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

**4.3.1.3.1.3 Morbidität: Kardiovaskuläre Ereignisse (Kombinationsendpunkte) – RCT**

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Endpunkten der Kategorie Morbidität – Kardiovaskuläre Ereignisse (Kombinationsendpunkte)

<b>Allgemeine Angaben zur Erhebung der Kombinationsendpunkte kardiovaskulärer Ereignisse</b>	
<b>OUTCOMES</b>	<p>Jedes verdächtige kardiovaskuläre Ereignis, dass auf einen Endpunkt hindeutete sowie alle Todesfälle wurden dem <i>Clinical Events Committee</i> (CEC) vorgelegt. Das Komitee prüfte die Daten des Ereignisses verblindet und validierte, ob das Ereignis dem Endpunkt entspricht. Nur die vom CEC bewerteten und validierten kardiovaskulären Ereignisse wurden für die Analysen verwendet. Ereignisse, die durch das CEC nicht klassifiziert werden konnten sowie vermutete Ereignisse des Prüfarztes, die nicht durch das CEC bestätigt werden konnten, flossen nicht in die Ergebnisanalyse ein.</p> <p>In Ereigniszeitanalysen, bei denen kein Ereignis bis zum finalen Stichtag der Analyse auftrat, wurde der Patient entweder zum Zeitpunkt der letzten Kontaktaufnahme, des Todes oder des Ausschlusses zensiert, je nachdem was zuerst eintrat.</p> <p>Die Definitionen der Wirksamkeitsendpunkte bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse und Tod basierten auf den FDA/CDISC Standarddefinitionen für Endpunktereignisse in kardiovaskulären Studien (<i>Standardized Definitions for End Point Events in Cardiovascular Trials</i>) und auf der Thygesen Universaldefinition für die Definition von Myokardinfarkt.</p>
<b>COMBO II</b>	<p>Kombinationsendpunkte kardiovaskulärer Ereignisse wurden nicht als Morbiditätspunkte analysiert. Kardiovaskulärer Ereignisse wurden lediglich im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse erhoben. Die Daten sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.5.6 dargestellt.</p>
<b>Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE, Major Adverse Cardiovascular Event)</b>	
<b>OUTCOMES</b>	<p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie OUTCOMES ist ein a priori definierter Kombinationsendpunkt aus folgenden Einzelkomponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• KHK-bedingter Tod</li> <li>• Nicht-tödlicher Myokardinfarkt</li> <li>• Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)</li> <li>• Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris</li> </ul> <p>Der Endpunkt „MACE“ wurde erhoben als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses einer der vier kardiovaskulären Einzelkomponenten.</p> <p>Angaben zur Operationalisierung der kardiovaskulären Einzelkomponenten finden sich in Tabelle 4-22 und Tabelle 4-25.</p>
<b>Koronare Herzkrankheit (KHK)-Ereignisse</b>	
<b>OUTCOMES</b>	<p>Der Endpunkt „KHK-Ereignisse“ ist ein a priori definierter Kombinationsendpunkt aus folgenden Einzelkomponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere KHK-Ereignisse (KHK-bedingter Tod, Nicht-tödlicher Myokardinfarkt)</li> <li>• Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris</li> <li>• Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung</li> </ul> <p>Der Endpunkt „KHK-Ereignisse“ wurde erhoben als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses einer der drei kardiovaskulären Einzelkomponenten.</p> <p>Angaben zur Operationalisierung der kardiovaskulären Einzelkomponenten finden sich in Tabelle 4-22 und Tabelle 4-25.</p>

<b>Schwere KHK-Ereignisse</b>	
<i>OUTCOMES</i>	<p>Der Endpunkt „Schwere KHK-Ereignisse“ ist ein a priori definierter Kombinationsendpunkt aus folgenden Einzelkomponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• KHK-bedingter Tod</li> <li>• Nicht-tödlicher Myokardinfarkt</li> </ul> <p>Der Endpunkt „Schwere KHK-Ereignisse“ wurde erhoben als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses einer der beiden kardiovaskulären Einzelkomponenten.</p> <p>Angaben zur Operationalisierung der kardiovaskulären Einzelkomponenten finden sich in Tabelle 4-22 und Tabelle 4-25.</p>
<b>Kardiovaskuläre Ereignisse</b>	
<i>OUTCOMES</i>	<p>Der Endpunkt „Kardiovaskuläre Ereignisse“ ist ein a priori definierter Kombinationsendpunkt aus folgenden Einzelkomponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht-tödliche KHK-Ereignisse (Nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris, Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung)</li> <li>• Kardiovaskulärer Tod</li> <li>• Nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall</li> </ul> <p>Der Endpunkt „Kardiovaskuläre Ereignisse“ wurde erhoben als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses einer der drei kardiovaskulären Einzelkomponenten.</p> <p>Angaben zur Operationalisierung der kardiovaskulären Einzelkomponenten finden sich in Tabelle 4-22 und Tabelle 4-25.</p>
<b>Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität) oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall</b>	
<i>OUTCOMES</i>	<p>Die Einzelkomponenten „Tod jeglicher Ursache“, „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ und „Nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall“ wurden als a priori definierter Kombinationsendpunkt ausgewertet.</p> <p>Der Kombinationsendpunkt „Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität) oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall“ wurde dabei erhoben als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses einer der drei kardiovaskulären Einzelkomponenten.</p> <p>Angaben zur Operationalisierung der kardiovaskulären Einzelkomponenten finden sich in Tabelle 4-22 und Tabelle 4-25.</p>
<p>CDISC: <i>Clinical Data Interchange Standards Consortium</i>; CEC: <i>Clinical Events Committee</i>; FDA: <i>Food and Drug Administration</i>; KHK: <i>Koronare Herzkrankheit</i>; MACE: <i>Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Event)</i></p>	

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

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

Tabelle 4-29: Verzerrungspotenzial für Endpunkte der Kategorie „Morbidity – Kardiovaskuläre Ereignisse (Kombinationsendpunkte)“

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<i>OUTCOMES</i>						
Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)	niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig
KHK-Ereignisse	niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig
Schwere KHK-Ereignisse	niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig
Kardiovaskuläre Ereignisse	niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig
Tod jeglicher Ursache oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall	niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial der Studie OUTCOMES ist als niedrig einzustufen.

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels IWRS oder IVRS. Die Intervention war während des gesamten Studienverlaufs gegenüber Studienpatienten, Prüfarzten und Mitarbeitern des Prüfzentrums verblindet. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es lagen auch keine anderen endpunktübergreifenden verzerrenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial der den Kombinationsendpunkten zu Grunde liegenden Einzelkomponenten ist als niedrig einzustufen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1 mit Tabelle 4-23 und Abschnitt 4.3.1.3.1.2 mit Tabelle 4-26). Das Verzerrungspotenzial für die in der Kategorie „Morbidity: Kardiovaskuläre Ereignisse“ erhobenen Kombinationsendpunkte ist daher insgesamt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für die folgend aufgeführten Endpunkte für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-30: Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie „Morbidity – Kardiovaskuläre Ereignisse (Kombinationsendpunkte)“ in der ITT-Population

		Kontrolle <sup>a</sup>		Alirocumab <sup>b</sup>		Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	HR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>d</sup>
<b>Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)<sup>e</sup></b>						
<i>OUTCOMES</i>	gesamt	9462	1052 (11,1)	9462	903 (9,5)	0,85 [0,78; 0,93]; 0,0003
	mST	4373	504 (11,5)	4417	406 (9,2)	0,78 [0,68; 0,89]; 0,0002
<b>KHK-Ereignisse<sup>f</sup></b>						
<i>OUTCOMES</i>	Gesamt	9462	1349 (14,3)	9462	1199 (12,7)	0,88 [0,81; 0,95]; 0,0013
	mST	4373	639 (14,6)	4417	564 (12,8)	0,86 [0,77; 0,96]; 0,0082
<b>Schwere KHK-Ereignisse<sup>g</sup></b>						
<i>OUTCOMES</i>	gesamt	9462	899 (9,5)	9462	793 (8,4)	0,88 [0,80; 0,96]; 0,0060
	mST	4373	424 (9,7)	4417	358 (8,1)	0,82 [0,71; 0,94]; 0,0055
<b>Kardiovaskuläre Ereignisse<sup>h</sup></b>						
<i>OUTCOMES</i>	gesamt	9462	1474 (15,6)	9462	1301 (13,7)	0,87 [0,81; 0,94]; 0,0003
	mST	4373	696 (15,9)	4417	607 (13,7)	0,85 [0,76; 0,94]; 0,0027
<b>Tod jeglicher Ursache oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall<sup>i</sup></b>						
<i>OUTCOMES</i>	gesamt	9462	1126 (11,9)	9462	973 (10,3)	0,86 [0,79; 0,93]; 0,0003
	mST	4373	526 (12,0)	4417	433 (9,8)	0,80 [0,70; 0,91]; 0,0005
<sup>a</sup> Kontrolle: OUTCOMES – Placebo + intensivierte Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT <sup>b</sup> Alirocumab: OUTCOMES – Alirocumab + intensivierte Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT <sup>c</sup> HR: bestimmt mit Cox-Regression; stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt) <sup>d</sup> p-Wert: zweiseitig; bestimmt mit Log-Rank-Test, stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt) <sup>e</sup> Kombinationsendpunkt aus folgenden klinischen Ereignissen: (1) Tod durch koronare Herzkrankheit, (2) Jeglicher nicht-tödlicher Myokardinfarkt, (3) Tödlicher und nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall, (4) Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris <sup>f</sup> Kombinationsendpunkt aus folgenden klinischen Ereignissen: (1) Schwere kardiovaskuläre KHK-Ereignisse (KHK-bedingter Tod, Nicht-tödlicher Myokardinfarkt), (2) Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris, (3) Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung <sup>g</sup> Kombinationsendpunkt aus folgenden klinischen Ereignissen: (1) KHK-bedingter Tod, (2) Nicht-tödlicher Myokardinfarkt <sup>h</sup> Kombinationsendpunkt aus folgenden klinischen Ereignissen: (1) Nicht-tödliche KHK-Ereignisse (Nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris, Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung), (2) Kardiovaskulärer Tod, (3) Nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall <sup>i</sup> Kombinationsendpunkt aus folgenden klinischen Ereignissen: (1) Tod jeglicher Ursache (Gesamt mortalität), (2) Nicht-tödlicher Myokardinfarkt, (3) Nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall HR: Hazard Ratio; ITT: Intent-To-Treat-Population; KHK: Koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; LMT: Lipid-modifizierende Therapie; MACE: Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse ( <i>Major Adverse Cardiovascular Event</i> ); mST: Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis im Beobachtungszeitraum						

In der Studie OUTCOMES wurden zahlreiche patientenrelevante kardiovaskuläre Endpunkte in der Kategorie Morbidität erhoben. Diese wurden als Einzelkomponenten und in Form a priori definierter Kombinationsendpunkte ausgewertet.

Im Folgenden sind die Auswertungen der kombinierten Endpunkte dargestellt und diskutiert. In allen a priori definierten Kombinationsendpunkten zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Alirocumab gegenüber der zVT durch die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse.

### **Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)**

In der Gesamtpopulation traten während der Behandlungsphase bei 9,5 % der Patienten im Behandlungs- und 11,1 % im Kontrollarm schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) auf (Tabelle 4-30). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 15 % geringer als unter einer intensivierten Statin-basierten Hintergrundtherapie ( $\pm$  andere LMT). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,85 [0,78; 0,93];  $p=0,0003$ ).

In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) erlitten 9,2 % der Patienten im Behandlungs- und 11,5 % im Kontrollarm ein schweres unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (Tabelle 4-30). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 22 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Trotz eines Verlustes an statistischer Power durch die Betrachtung einer Teilpopulation (mST-Population umfasst 46,4 % der Patienten der Gesamtpopulation) ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für diesen Endpunkt statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,68; 0,89];  $p=0,0002$ ).

Die Zeit bis zum Auftreten des ersten bestätigten schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses je Behandlungsarm über einen Beobachtungszeitraum von 48 Monaten ist in den nachfolgenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt (Abbildung 4-27: Gesamtpopulation; Abbildung 4-28: mST-Population). Die individuelle Studiendauer betrug dabei mindestens 24 Monate (oder bis zum Erreichen von 1613 Zielereignissen in der Gesamtstudie). Dies spiegelt sich insbesondere in der abnehmenden Anzahl der Patienten unter Risiko in den Kaplan-Meier-Kurven wider.

Die Ereigniszeitanalysen zeigen zu Therapiebeginn für beide Behandlungsarme zunächst eine vergleichbare Inzidenzrate für das Auftreten schwerer unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse in der Gesamt- und mST-Population. In beiden Populationen zeigt sich im Studienverlauf eine zunehmende Reduktion der Inzidenz unter Alirocumab-Behandlung im Vergleich zur Kontrollgruppe; in der Gesamtpopulation nach etwa 12 Behandlungsmonaten, in der mST-Population bereits schon nach etwa 9 Behandlungsmonaten.

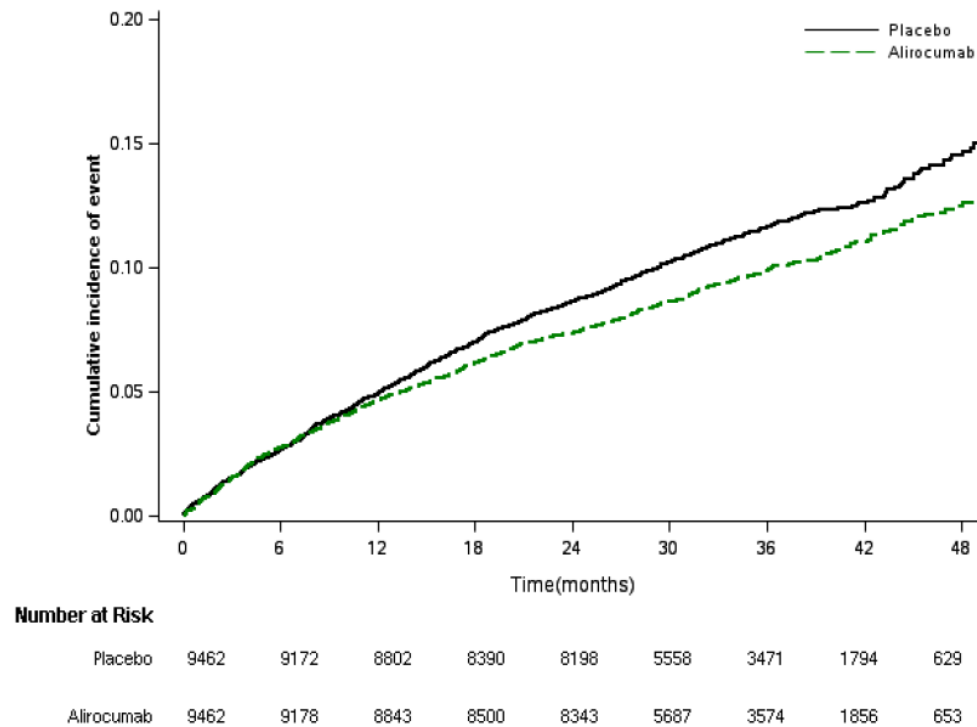


Abbildung 4-27: Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses (MACE) in der Gesamtpopulation der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz

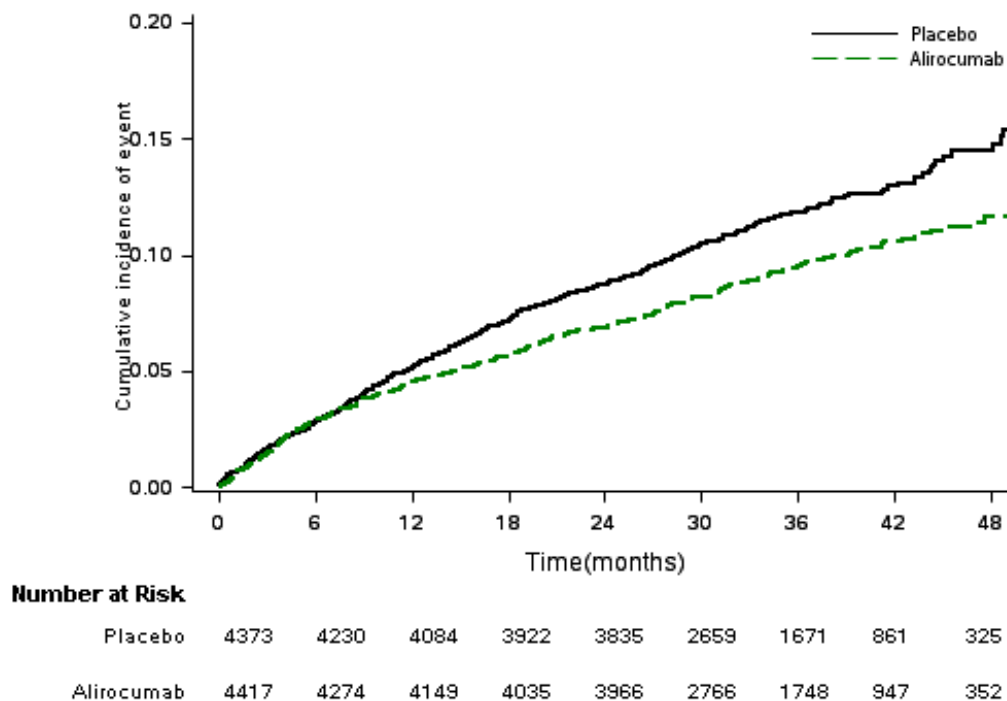


Abbildung 4-28: Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses (MACE) in der mST-Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz



**KHK-Ereignisse**

In der Gesamtpopulation traten während der Behandlungsphase bei 12,7 % der Patienten im Behandlungs- und 14,3 % im Kontrollarm KHK-Ereignisse auf (Tabelle 4-30). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 12 % geringer als unter einer intensivierten Statin-basierten Hintergrundtherapie ( $\pm$  andere LMT). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,88 [0,81; 0,95];  $p=0,0013$ ).

In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) erlitten 12,8 % der Patienten im Behandlungs- und 14,6 % im Kontrollarm ein KHK-Ereignis (Tabelle 4-30). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 14 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Trotz eines Verlustes an statistischer Power durch die Betrachtung einer Teilpopulation (mST-Population umfasst 46,4 % der Patienten der Gesamtpopulation) ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für diesen Endpunkt statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,86 [0,77; 0,96];  $p=0,0082$ ).

Die Zeit bis zum Auftreten des ersten bestätigten KHK-Ereignisses je Behandlungsarm über einen Beobachtungszeitraum von 48 Monaten ist in den nachfolgenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt (Abbildung 4-29: Gesamtpopulation; Abbildung 4-30: mST-Population). Die individuelle Studiendauer betrug dabei mindestens 24 Monate (oder bis zum Erreichen von 1613 Zielereignissen in der Gesamtstudie). Dies spiegelt sich insbesondere in der abnehmenden Anzahl der Patienten unter Risiko in den Kaplan-Meier-Kurven wider.

Die Ereigniszeitanalysen zeigen zu Therapiebeginn für beide Behandlungsarme zunächst eine vergleichbare Inzidenzrate für das Auftreten von KHK-Ereignissen in der Gesamt- und mST-Population. Ab dem 12. Behandlungsmonat zeigt sich in beiden Populationen eine zunehmende Reduktion der Inzidenz unter Alirocumab-Behandlung im Vergleich zur Kontrollgruppe.

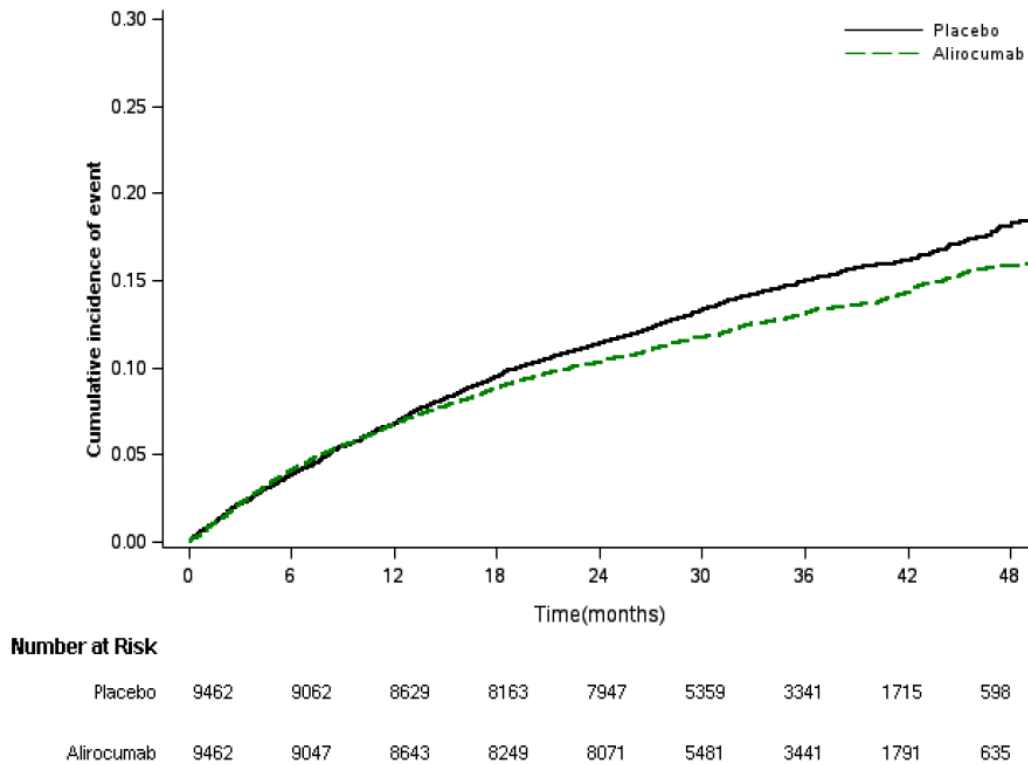


Abbildung 4-29: Zeit bis zum ersten Auftreten eines KHK-Ereignisses in der Gesamtpopulation der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz

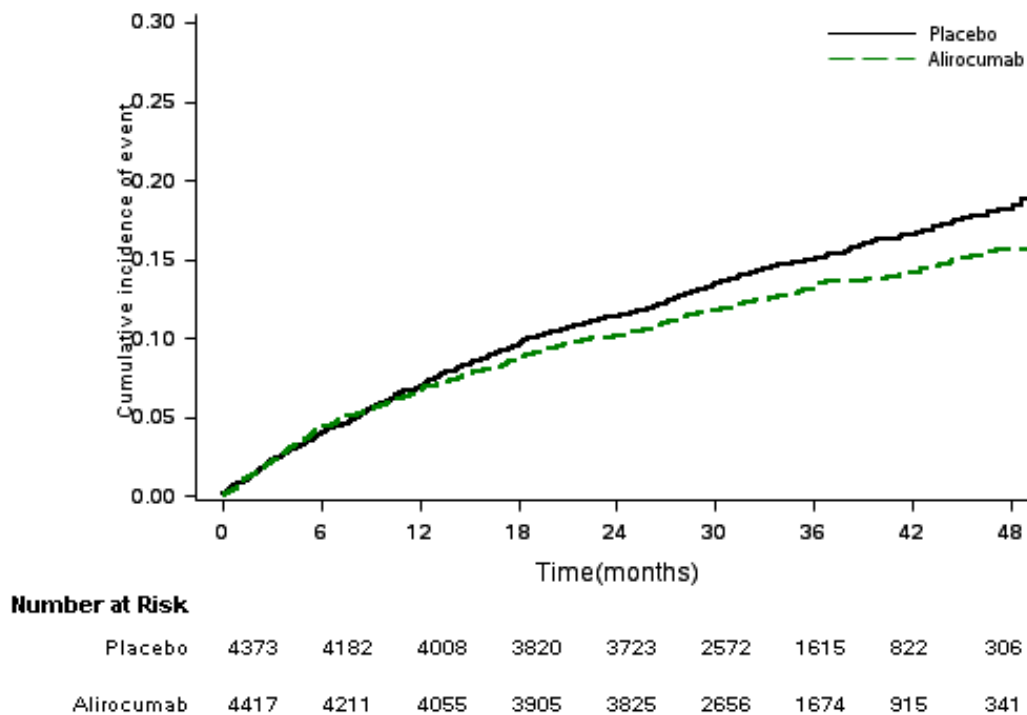


Abbildung 4-30: Zeit bis zum ersten Auftreten eines KHK-Ereignisses in der mST-Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz

### Schwere KHK-Ereignisse

In der Gesamtpopulation traten während der Behandlungsphase bei 8,4 % der Patienten im Behandlungs- und 9,5 % im Kontrollarm schwere KHK-Ereignisse auf (Tabelle 4-30). Das Risiko eines Ereignisses unter Behandlung mit Alirocumab war um 12 % geringer als unter einer intensivierten Statin-basierten Hintergrundtherapie ( $\pm$  andere LMT). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,88 [0,80; 0,96];  $p=0,0060$ ).

In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) erlitten 8,1 % der Patienten im Behandlungs- und 9,7 % im Kontrollarm ein schweres KHK-Ereignis (Tabelle 4-30). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 18 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Trotz eines Verlustes an statistischer Power durch die Betrachtung einer Teilpopulation (mST-Population umfasst 46,4 % der Patienten der Gesamtpopulation) ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für diesen Endpunkt statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,82 [0,71; 0,94];  $p=0,0055$ ).

Die Zeit bis zum Auftreten des ersten bestätigten schweren KHK-Ereignisses je Behandlungsarm über einen Beobachtungszeitraum von 48 Monaten ist in den nachfolgenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt (Abbildung 4-31: Gesamtpopulation; Abbildung 4-32: mST-Population). Die individuelle Studiendauer betrug dabei mindestens 24 Monate (oder bis zum Erreichen von 1613 Zielereignissen in der Gesamtstudie). Dies spiegelt sich insbesondere in der abnehmenden Anzahl der Patienten unter Risiko in den Kaplan-Meier-Kurven wider.

In beiden Populationen zeigt sich im Studienverlauf eine zunehmende Reduktion der Inzidenz unter Alirocumab-Behandlung im Vergleich zur Kontrollgruppe; in der Gesamtpopulation nach etwa 14, in der mST-Population bereits schon nach etwa 12 Behandlungsmonaten.

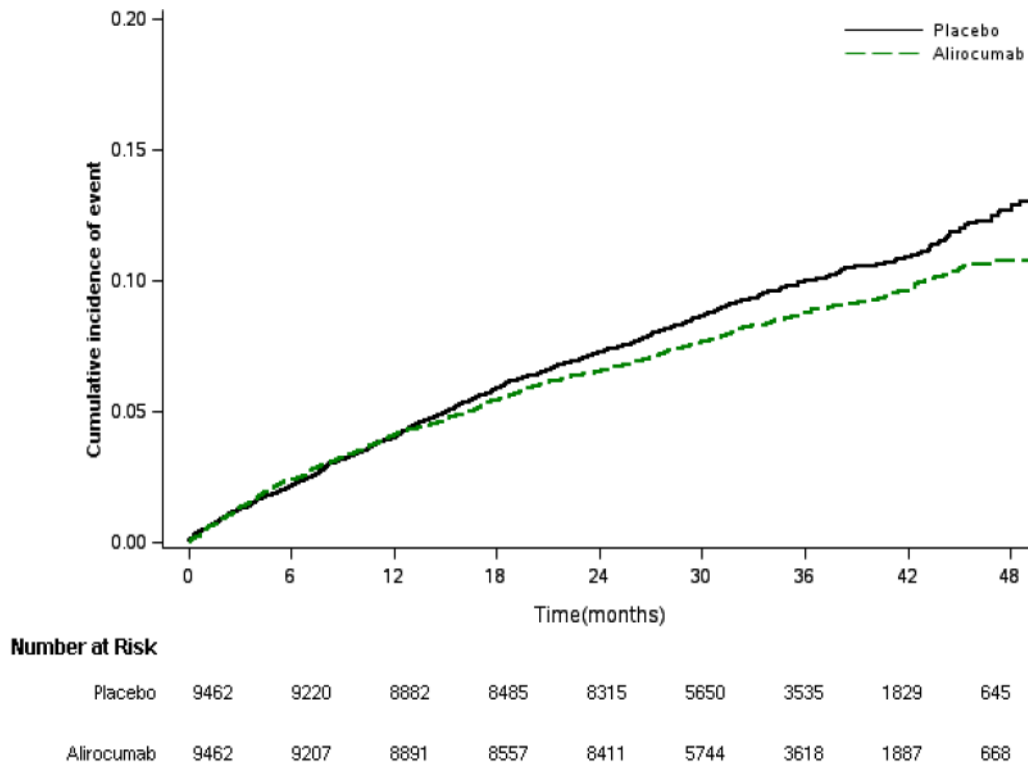


Abbildung 4-31: Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren KHK-Ereignisses in der Gesamtpopulation der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz

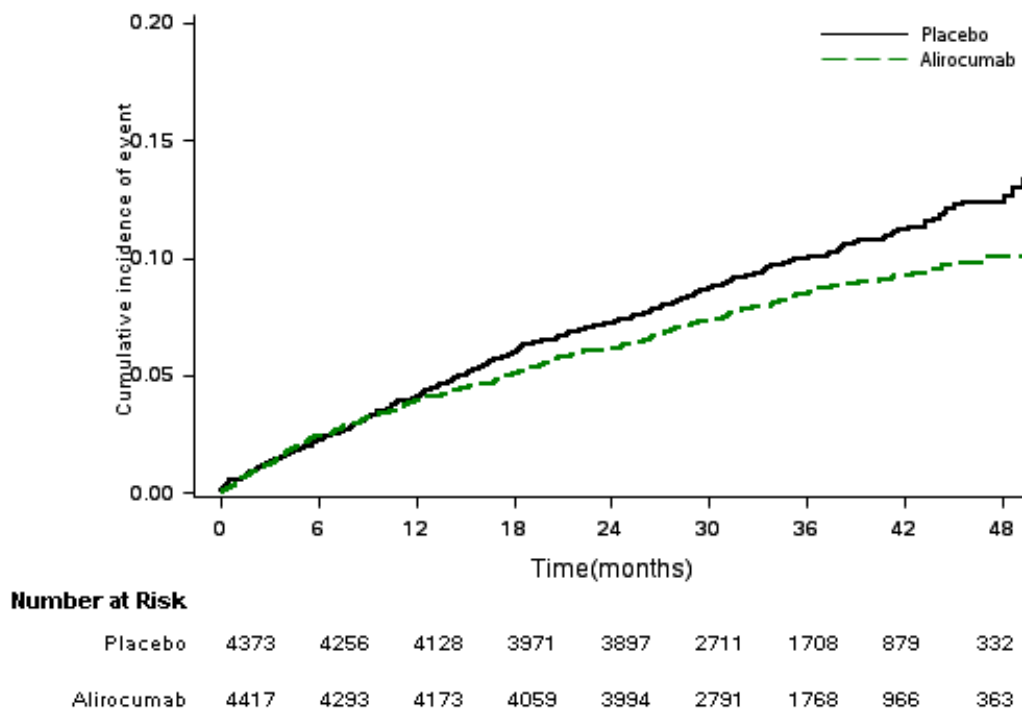


Abbildung 4-32: Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren KHK-Ereignisses in der mST-Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz

### **Kardiovaskuläre Ereignisse**

In der Gesamtpopulation trat während der Behandlungsphase bei 13,7 % der Patienten im Behandlungs- und 15,6 % im Kontrollarm ein kardiovaskuläres Ereignis auf (Tabelle 4-30). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 13 % geringer als unter einer intensivierten Statin-basierten Hintergrundtherapie ( $\pm$  andere LMT). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,87 [0,81; 0,94];  $p=0,0003$ ).

In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) hatten 13,7 % der Patienten im Behandlungs- und 15,9 % im Kontrollarm ein kardiovaskuläres Ereignis (Tabelle 4-30). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 15 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Trotz eines Verlustes an statistischer Power durch die Betrachtung einer Teilpopulation (mST-Population umfasst 46,4 % der Patienten der Gesamtpopulation) ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für diesen Endpunkt statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,85 [0,76; 0,94];  $p=0,0027$ ).

Die Zeit bis zum Auftreten des ersten bestätigten kardiovaskulären Ereignisses je Behandlungsarm über einen Beobachtungszeitraum von 48 Monaten ist in den nachfolgenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt (Abbildung 4-33: Gesamtpopulation; Abbildung 4-34: mST-Population). Die individuelle Studiendauer betrug dabei mindestens 24 Monate (oder bis zum Erreichen von 1613 Zielereignissen in der Gesamtstudie). Dies spiegelt sich insbesondere in der abnehmenden Anzahl der Patienten unter Risiko in den Kaplan-Meier-Kurven wider. Ab dem 12. Behandlungsmonat zeigt sich in beiden Populationen eine zunehmende Reduktion der Inzidenz unter Alirocumab-Behandlung im Vergleich zur Kontrollgruppe.

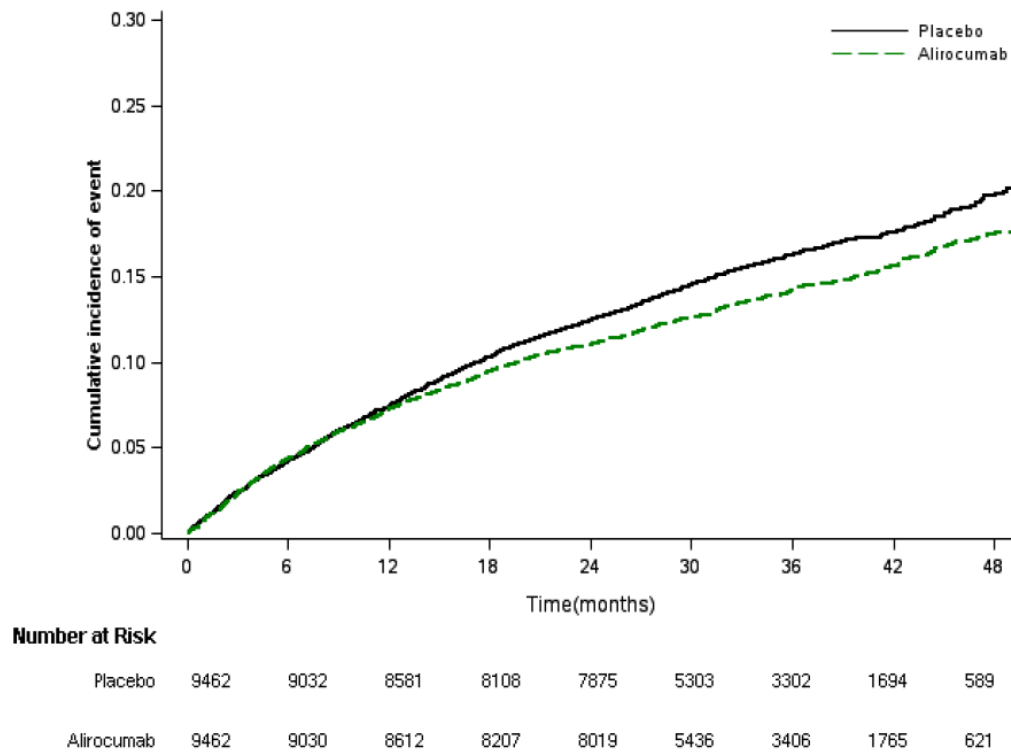


Abbildung 4-33: Zeit bis zum ersten Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses in der Gesamtpopulation der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz

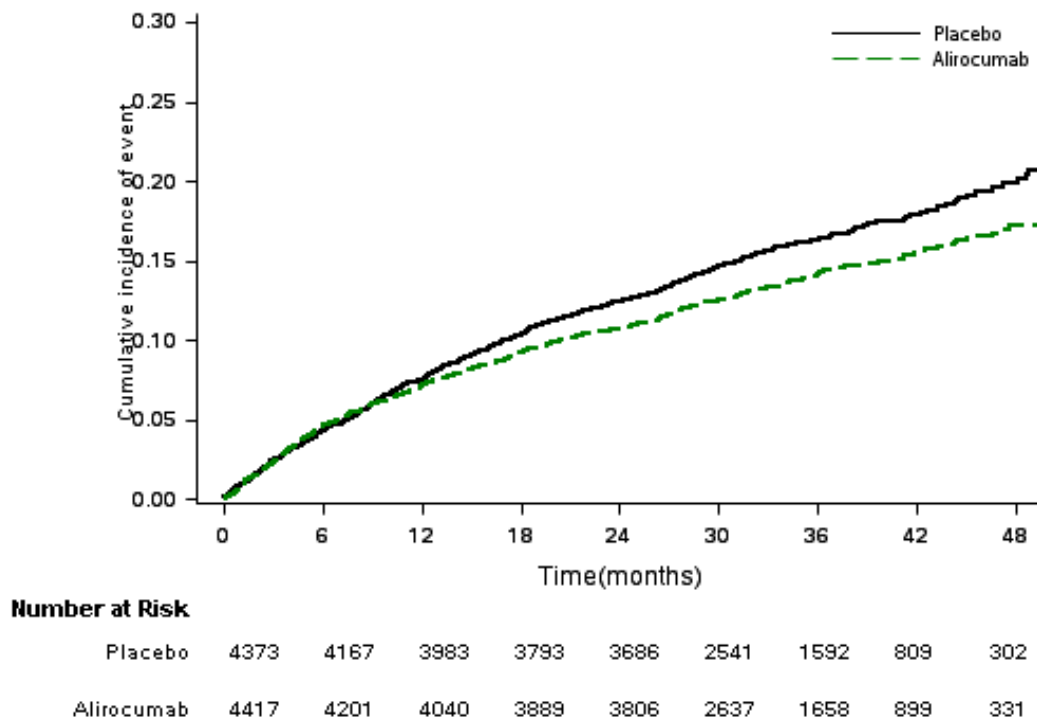


Abbildung 4-34: Zeit bis zum ersten Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses in der mST-Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz

**Tod jeglicher Ursache oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall**

In der Gesamtpopulation trat während der Behandlungsphase bei 10,3 % der Patienten im Behandlungs- und 11,9 % im Kontrollarm entweder Tod jeglicher Ursache oder ein nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder ein nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall auf (Tabelle 4-30). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 14 % geringer als unter einer intensivierten Statin-basierten Hintergrundtherapie ( $\pm$  andere LMT). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,86 [0,79; 0,93];  $p=0,0003$ ).

In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) trat bei 9,8 % der Patienten im Behandlungs- und 12,0 % im Kontrollarm Tod jeglicher Ursache oder ein nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder ein nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall auf (Tabelle 4-30). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 20 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Trotz eines Verlustes an statistischer Power durch die Betrachtung einer Teilpopulation (mST-Population umfasst 46,4 % der Patienten der Gesamtpopulation) ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für diesen Endpunkt statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,80 [0,70; 0,91];  $p=0,0005$ ).

Die Zeit bis zum Auftreten des ersten bestätigten Todes jeglicher Ursache oder nicht-tödlichen Myokardinfarkts oder nicht-tödlichen ischämischen Schlaganfalls je Behandlungsarm über einen Beobachtungszeitraum von 48 Monaten ist in den nachfolgenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt (Abbildung 4-35: Gesamtpopulation; Abbildung 4-36: mST-Population). Die individuelle Studiendauer betrug dabei mindestens 24 Monate (oder bis zum Erreichen von 1613 Zielereignissen in der Gesamtstudie). Dies spiegelt sich insbesondere in der abnehmenden Anzahl der Patienten unter Risiko in den Kaplan-Meier-Kurven wider. Ab dem 12. Behandlungsmonat zeigt sich in beiden Populationen eine zunehmende Reduktion der Inzidenz unter Alirocumab-Behandlung im Vergleich zur Kontrollgruppe.

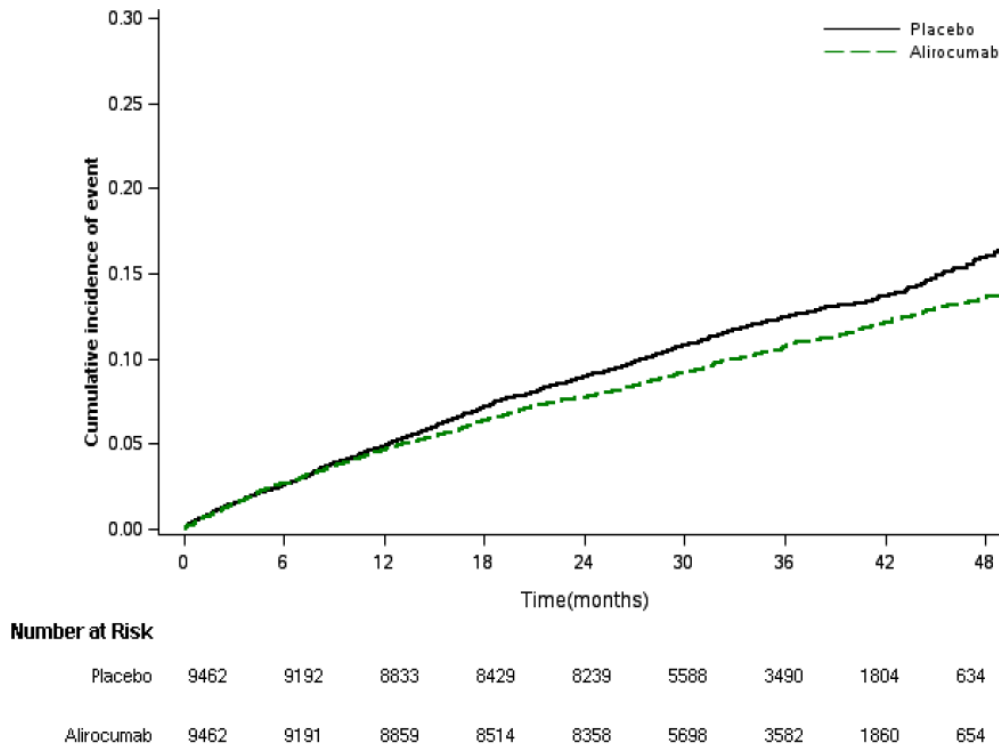


Abbildung 4-35: Zeit bis zum ersten Auftreten von Tod jeglicher Ursache oder nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem ischämischen Schlaganfall in der Gesamtpopulation der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz

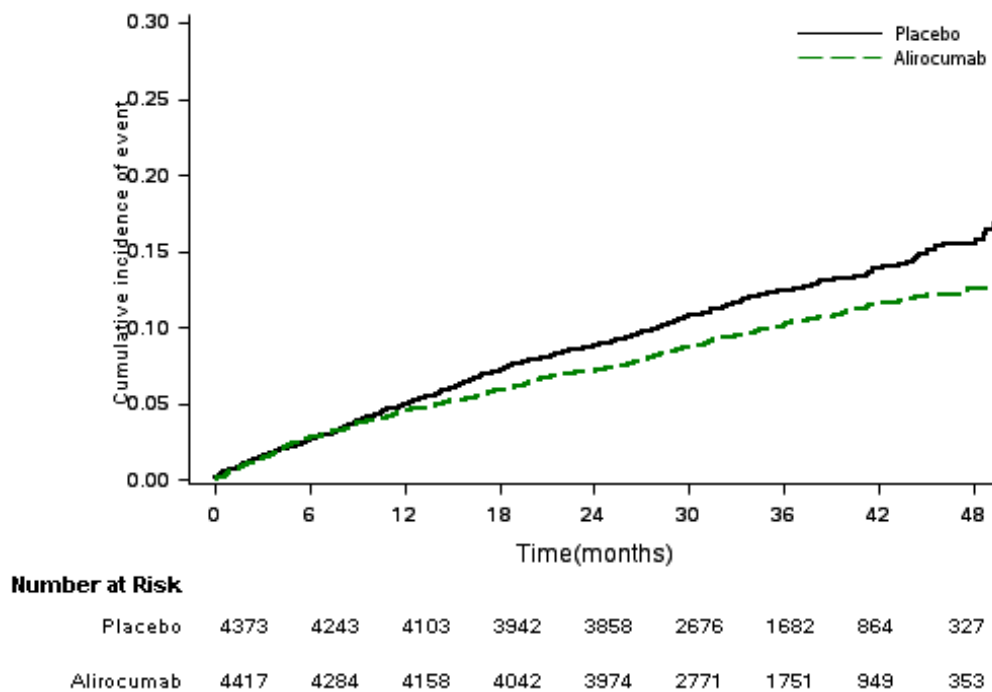


Abbildung 4-36: Zeit bis zur ersten Auftreten von Tod jeglicher Ursache oder nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem ischämischen Schlaganfall in der mST-Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz



**Allgemeine Zusammenfassung: Endpunktkategorie Morbidität – Kardiovaskuläre Ereignisse (Kombinationsendpunkte)**

Die Morbiditätsdaten der Studie OUTCOMES zeigen in allen a priori definierten kardiovaskulären Kombinationsendpunkten eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse für Patienten unter Alirocumab-Behandlung im Vergleich zur zVT. Dieser Vorteil zeigte sich sowohl in der Gesamt- als auch in der mST-Population. Die Risikoreduktion war in der mST-Population jeweils größer als in der Gesamtpopulation.

Die mST-Population umfasst 46,4 % der Patienten der Gesamtpopulation. Die Auswertung der mST-Population geht daher mit einem großen Verlust der statistischen Power einher. Trotzdem konnte der statistisch signifikante Vorteil einer Alirocumab-Behandlung gegenüber der zVT in der Studie OUTCOMES neben der Gesamt- auch für die mST-Population in allen a priori definierten kardiovaskulären Kombinationsendpunkten gezeigt werden.

Es zeigt sich somit, dass die Einschränkung der Patientenpopulation auf die mST-Population, die mit einer maximal tolerierten Statindosis vortherapiert wurde, keine Auswirkungen auf die Ergebnisse zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Alirocumab hat und die Ergebnisse der mST-Population auf die Gesamtpopulation übertragbar sind.

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

**Metaanalyse**

Der Bewertung liegt nur eine Studie zu Grunde. Daher ist eine Metaanalyse nicht durchführbar.

**Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Daten der Studie OUTCOMES sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Detaillierte Angaben finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

**4.3.1.3.1.4 Morbidität: LDL-C-Reduktion – RCT**

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Endpunkten der Kategorie „Morbidität – LDL-C-Reduktion“

<b>Allgemeine Angaben zur Erhebung von Lipidparametern</b>	
<b>OUTCOMES</b>	<p>Die Blutentnahme zur Bestimmung von LDL-C sollte vorzugsweise am Morgen im nüchternen Zustand durchgeführt werden</p> <p>Die LDL-C-Konzentrationen wurden mithilfe der Friedewald-Formel errechnet. Bei berechneten LDL-C-Konzentrationen &lt;15 mg/dl (0,39 mmol/L) wurden die Werte durch eine direkte Messung überprüft. Bei Triglycerid-Konzentrationen &gt;400 mg/dl (4,52 mmol/l) wurden die LDL-C-Konzentrationen im zentralen Labor reflexiv gemessen, anstatt diese zu berechnen. Die direkte LDL-C-Messung wurde über die Beta-Quantifizierungsmethode durchgeführt. Für die LDL-C-Analyse wurden sowohl berechnete als auch gemessene LDL-C-Werte berücksichtigt. Wenn sowohl das berechnete als auch das gemessene LDL-C für die gleiche Probe vorlagen, wurde die gemessene LDL-C-Konzentration herangezogen.</p> <p>Alle Messungen konnten verwendet werden, um einen Wert für den betrachteten Endpunkt zu liefern, auch wenn sie nach Abbruch der Studienbehandlung beurteilt wurden (ITT-Ansatz). Die Analyse beinhaltet daher sowohl LDL-C-Werte, die außerhalb der Behandlung erhoben wurden, bei Patienten, die die Studienbehandlung vorzeitig abbrachen, als auch die LDL-C-Werte von Patienten, die von 150 mg auf 75 mg q2w runter titriert wurden (805 [8,5%] Patienten) und insbesondere von Patienten, die aufgrund von zwei aufeinanderfolgenden LDL-C-Werten &lt;15 mg/dl (0,39 mmol/l) gemäß Protokoll auf Placebo umgestellt wurden (730 [7,7%] Patienten).</p> <p>Für alle Zeitpunkte nach Baseline ist der Wert, der für Analysen zu einem bestimmten Zeitpunkt herangezogen wurde, der Wert, der innerhalb des entsprechenden Analysefensters erhalten wurde. Der Baselinewert ist die letzte verfügbare Messung, die bis zum Zeitpunkt der ersten doppelblinden Behandlung vorlag. Bei randomisierten und nicht behandelten Patienten wurde der Baselinewert als letzter verfügbarer Wert definiert, der bis zur Randomisierung vorlag.</p>
<b>COMBO II</b>	<p>Die Blutentnahme für die Bestimmung der LDL-C-Konzentration soll morgens im nüchternen Zustand (d.h. über Nacht, mindestens 10 Stunden nüchtern) entnommen werden. Die Patienten wurden gebeten zu allen Visiten auf das Rauchen zu verzichten. Von Alkoholkonsum innerhalb von 48 Stunden und intensiver körperlicher Betätigung innerhalb von 24 Stunden vor der Blutentnahme wurde abgeraten.</p> <p>Wenn nicht anders angegeben, wurden alle Lipidwerte (geplant oder außerplanmäßig, nüchtern oder nicht nüchtern) für die Bewertung der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte verwendet. Alle Messungen wurden Analysefenstern zugeordnet. Das Analysefenster für den Zeitpunkt „Woche 104“ lag von Tag 708 bis Tag 749 (anvisierter Studientag: Tag 730).</p> <p>Die LDL-C-Konzentrationen wurden mithilfe der Friedewald-Formel errechnet (außer in der Screening-Visite in Woche -1 und der Follow-Up-Visite in Woche 112). Darüber hinaus wurde LDL-C in Woche 0 und Woche 24 systematisch (mittels der Beta-Quantifizierungsmethode) für die Wirksamkeitsanalyse gemessen. Bei Triglycerid-Konzentrationen &gt;400 mg/dl (4,52 mmol/l) wurden die LDL-C-Konzentrationen im Zentrallabor reflexiv gemessen, anstatt diese zu berechnen.</p>

<b>Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration</b>	
<b>OUTCOMES</b>	Bestimmt wurde die prozentuale Veränderung der LDL-C-Konzentration im Blut von Baseline zu Monat 12, 24, 36, 48 und dem CSED. Die prozentuale Änderung von Baseline bis zum Auswertungszeitpunkt waren wie folgt definiert: $100 \times (\text{LDL-C zum Analysezeitpunkt} - \text{LDL-C zu Baseline}) / \text{LDL-C zu Baseline}$ .
<b>COMBO II</b>	Bestimmt wurde die prozentuale Veränderung der LDL-C-Konzentration im Blut von Baseline bis zur Woche 104 ( $\cong$ 24 Monate). Der berechnete LDL-C-Wert zu Baseline ist der letzte LDL-C-Wert, der vor der ersten doppelblinden Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel erhalten wurde. Die prozentuale Änderung von Baseline bis zur Woche 104 war wie folgt definiert: $100 \times (\text{berechnetes LDL-C zu Woche 104} - \text{berechnetes LDL-C zu Baseline}) / \text{berechnetes LDL-C zu Baseline}$ .
<b>Anteil der Patienten mit LDL-C-Konzentration &lt; 70 mg/dl</b>	
<b>OUTCOMES</b>	Der Anteil der Patienten mit einer LDL-C-Konzentration < 70 mg/dl war kein a priori definierter Endpunkt der Studie OUTCOMES und wurde nicht erhoben.
<b>COMBO II</b>	Bestimmt wurde der Anteil der Patienten mit einer berechnetem LDL-C-Konzentration < 70 mg/dl zu Woche 104.
LDL-C: <i>low-density-lipoprotein</i> -Cholesterin; ITT: Intention to treat	

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

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

Tabelle 4-32: Verzerrungspotenzial für Endpunkte der Kategorie „Morbidity – LDL-C-Reduktion“

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<i>OUTCOMES</i>						
Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration	niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig
<i>COMBO II</i>						
Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration	niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig
Anteil der Patienten mit LDL-C-Konzentration <70 mg/dl	niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial der Studien OUTCOMES und COMBO II ist jeweils als niedrig einzustufen.

Bei den Studien sind randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-3-Studien. Die Gruppeneinteilung fand jeweils verdeckt mittels IWRS oder IVRS statt. In beiden Studien war die Intervention gegenüber Studienpatienten, Prüfarzten und Mitarbeitern des Prüfzentrums verblindet. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es lagen auch keine anderen endpunktübergreifenden verzerrenden Aspekte vor.

Bei den in der Kategorie „Morbidity – LDL-C-Reduktion“ erhobenen Endpunkten „Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration“ und „Anteil der Patienten mit LDL-C-Konzentration <70 mg/dl“ wurde das Intention-To-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt. Zudem wurden standardisierte Mess- und Berechnungsmethoden zur Erhebung der LDL-C-Konzentrationen verwendet. Das Verzerrungspotenzial ist daher auch auf Endpunktebene jeweils als niedrig einzuschätzen.

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

**Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration**

In den Studien OUTCOMES und COMBO II wurde die prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration im Blut als maßgeblicher Parameter für das kardiovaskuläre Risiko erhoben.

Tabelle 4-33: Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie „Morbidity – Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration“ in der ITT-Population

		Kontrolle <sup>a</sup>			Alirocumab <sup>b</sup>			Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup>	
Zeit		N	MW (SD)	LSM (SE)	N	MW (SD)	LSM (SE)	LSMD (SE) [95 %-KI]; p-Wert	SMD [95 %-KI]
		mg/dl		%	mg/dl		%	%	
<b>Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration von Baseline bis zum Auswertungszeitpunkt</b>									
<i>OUTCOMES</i>									
gesamt	Baseline	9460	92,3 (30,8)		9461	92,4 (31,1)			
	Monat 12	8397	96,0 (36,1)	8,0 (0,4)	8336	45,5 (33,5)	-45,7 (0,4)	-53,7 (0,6) [-54,8; -52,6]; <0,0001	1,5 (36,8) [1,5; 1,6]
	Monat 24	7508	97,9 (37,9)	10,1 (0,5)	7594	51,7 (38,8)	-37,2 (0,5)	-47,3 (0,7) [-48,7; -46,0]; <0,0001	1,2 (42,5) [1,2; 1,2]
	Monat 36	3719	100,7 (39,5)	12,5 (0,7)	3820	57,2 (40,6)	-30,8 (0,7)	-43,3 (1,0) [-45,2; -41,3]; <0,0001	1,1 (44,9) [1,0; 1,1]
	Monat 48	790	103,5 (41,6)	16,4 (1,8)	812	63,1 (41,6)	-23,5 (1,6)	-39,9 (2,4) [-44,6; -35,2]; <0,0001	1,0 (46,9) [0,9; 1,0]
	CSED	8181	99,5 (40,2)	12,4 (0,5)	8341	59,9 (41,7)	-29,0 (0,5)	-41,4 (0,7) [-42,7; -40,1]; <0,0001	1,0 (45,0) [0,9; 1,0]
	mST	Baseline	4372	91,1 (30,6)		4416	91,7 (31,4)		
Monat 12		3860	95,7 (36,6)	9,0 (0,6)	3901	46,2 (34,0)	-44,6 (0,6)	-53,6 (0,8) [-55,3; -51,9]; <0,0001	1,5 (37,7) [1,4; 1,5]
Monat 24		3469	97,3 (38,6)	11,0 (0,7)	3593	52,4 (39,7)	-36,0 (0,8)	-47,1 (1,0) [-49,2; -45,0]; <0,0001	1,2 (43,5) [1,1; 1,2]
Monat 36		1760	100,1 (39,6)	13,6 (1,1)	1863	57,5 (41,6)	-30,0 (1,0)	-43,6 (1,5) [-46,5; -40,7]; <0,0001	1,0 (45,6) [1,0; 1,1]
Monat 48		405	102,8 (42,8)	17,2 (2,3)	419	60,9 (41,9)	-24,2 (2,4)	-41,4 (3,3) [-48,0; -34,9]; <0,0001	0,9 (48,5) [0,8; 1,0]
CSED		3756	98,9 (40,5)	13,3 (0,7)	3893	60,8 (42,5)	-27,5 (0,7)	-40,8 (1,0) [-42,8; -38,8]; <0,0001	0,9 (46,0) [0,9; 1,0]

Zeit	Kontrolle <sup>a</sup>			Alirocumab <sup>b</sup>			Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup>		
	N	MW (SD)	LSM (SE)	N	MW (SD)	LSM (SE)	LSMD (SE) [95 %-KI]; p-Wert	SMD [95 %-KI]	
		mg/dl	%		mg/dl	%	%		
<b>COMBO II</b>									
gesamt	Baseline	240	104,5 (34,1)	-15,2 (2,4)	467	108,3 (36,5)	-44,2 (1,7)	-28,9 (3,0) [-34,7; -23,1]; <0,0001	0,8 (34,7) [0,7; 1,00]
	Woche 104 (≙ Monat 24)	193	85,3 (41,9)		388	57,5 (41,2)			
mST	Baseline	139	106,0 (36,9)	-15,8 (3,2)	258	105,4 (35,3)	-44,4 (2,3)	-28,6 (3,9) [-36,3; -20,9]; <0,0001	0,8 (35,2) [0,6; 1,0]
	Woche 104 (≙ Monat 24)	116	86,0 (45,0)		219	55,2 (40,7)			

<sup>a</sup>Kontrolle:

OUTCOMES – Placebo + intensiviertete Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT;  
COMBO II – Ezetimib (10 mg q.d.) + Statin-basierte Hintergrundtherapie ± andere LMT

<sup>b</sup>Alirocumab:

OUTCOMES – Alirocumab + intensiviertete Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT;  
COMBO II – Alirocumab + Statin-basierte Hintergrundtherapie ± andere LMT

## Statistik:

COMBO II – MMRM: Die Mittelwerte nach der Methode der kleinsten Quadrate, Standardfehler und p-Werte wurden mittels MMRM bestimmt. Das Modell beinhaltet die festen kategorischen Effekte „Behandlungsgruppe“, „Randomisierungsstratum“, „Zeitpunkt“, „Behandlung nach Zeitpunkt“ und „Strata-zu-Zeitpunkt-Interaktion“. Des Weiteren sind die festen kontinuierlichen Kovariablen „Baseline-LDL-C“ und der Interaktionsterm „Baseline-LDL-C\*Zeitpunkt“ integriert. Patienten mit einem Baseline-Wert und einem Post-Baseline-Wert in mindestens einem der im Modell verwendeten Analysefenster wurden in die Analyse einbezogen.

OUTCOMES – Pattern-Mixture Modell: N entspricht der Anzahl an Patienten mit einem LDL-C-Messwert zum angegebenen Zeitpunkt einem Wert zu Baseline. Fehlende Werte während der Behandlungszeit wurden mehrfach imputiert unter Verwendung eines Modells unter der Annahme von zufälligem Fehlen (*Missing at Random*). Fehlende Werte während der Nachbehandlungszeit wurden mehrfach imputiert unter Verwendung von Zufallsverteilungen aus einer Normalverteilung, wobei der Mittelwert dem Baselinewert des Patienten entsprach (Imputationen = 10). LSM und SE wurden erhoben durch das Kombinieren von LSM und SE aus Kovarianzanalysen (ANCOVA) der verschiedenen imputierten Datensätze unter Verwendung der Rubin's Formel. Die ANCOVA-Modelle umfassen den festen kategorischen Effekt der „Behandlungsgruppe“ und die kontinuierliche fixe Kovariable „Baseline-LDL-C“.

SMD: Die Berechnung der standardisierten Mittelwertsdifferenzen erfolgte nach Hedges'g. Es wurde jeweils der Betrag der Mittelwertsdifferenzen herangezogen.

CSED: Studienende (*Common Study End Date*); ITT: Intent-To-Treat-Population; KI: Konfidenzintervall; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; LDL-C: *low-density-lipoprotein*-Cholesterin; LSM: Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate (*Least Square Mean*); LSMD: Differenz der LSMs; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (*mixed-effect model with repeated measures*); mST: Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SE: Standardfehler (*standard error*); SMD: Standardisierte Mittelwertsdifferenz

**Studie OUTCOMES**

In der Studie OUTCOMES zeigte sich in der Gesamtpopulation bis zum finalen Auswertzeitpunkt zu Studienende (CSED) im Interventionsarm eine mittlere Abnahme um 29,0 % gegenüber Baseline, während die LDL-C-Konzentration im Kontrollarm sogar im Mittel um 12,4 % zunahm. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Alirocumab (LSMD [95%-KI]: -41,4 % [-42,7; -40,1]; p<0,0001). Dieser Unterschied ist klinisch relevant (SMD [95%-KI]: 1,0 [0,9; 1,0]).

In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) zeigte sich bis zum finalen Auswertzeitpunkt zu Studienende (CSED) im Behandlungsarm eine mittlere Abnahme um 27,5 % gegenüber Baseline, während die LDL-C-Konzentration im Kontrollarm sogar im Mittel um 13,3 % zunahm. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Alirocumab (LSMD [95%-KI]: -40,8 % [-42,8; -38,8];  $p < 0,0001$ ). Dieser Unterschied ist klinisch relevant (SMD [95%-KI]: 0,9 [0,9; 1,0]).

### ***Studie COMBO II***

In der Studie COMBO II wurde der Anteil der Patienten ausgewertet, welcher den Zielwert der lipidmodifizierenden Therapie von 70 mg/dl LDL-C zu Woche 104 unterschritten.

In der Studie COMBO II zeigte sich in der Gesamtpopulation bis zum Auswertzeitpunkt in Woche 104 eine mittlere Abnahme der LDL-C-Konzentration um 44,2 % im Interventions- und um 15,2 % im Kontrollarm gegenüber Baseline. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Alirocumab (LSMD [95%-KI]: -28,9 % [-34,7; -23,1];  $p < 0,0001$ ). Dieser Unterschied ist klinisch relevant (SMD [95%-KI]: 0,8 [0,7; 1,00]).

In der mST-Population zeigte sich bis zum Auswertzeitpunkt in Woche 104 eine mittlere Abnahme der LDL-C-Konzentration um 44,4 % im Interventions- und um 15,8 % im Kontrollarm gegenüber Baseline. Auch in dieser Analysepopulation besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Alirocumab (LSMD [95%-KI]: -28,6 [-36,3; -20,9];  $p < 0,0001$ ). Dieser Unterschied ist klinisch relevant (SMD [95%-KI]: 0,8 [0,6; 1,00]).

### ***Zusammenfassung der Ergebnisse zur „Prozentualen Änderung der LDL-C-Konzentration“ der Studien OUTCOMES und COMBO II***

In beiden Studien nahm die LDL-C-Konzentration über den Studienverlauf im Alirocumab-Arm deutlich ab. Die Differenz der prozentualen Unterschiede in der LDL-C-Reduktion zwischen den Behandlungsgruppen (LSMD) ist in beiden Studien statistisch signifikant und klinisch relevant. Die LSMD ist in der Studie OUTCOMES deutlich größer als in der Studie COMBO II. Es war zu erwarten, dass in der Studie OUTCOMES ein größerer Unterschied hinsichtlich der prozentualen LDL-C-Reduktion zwischen den Behandlungsgruppen auftritt, da die meisten Patienten im Kontrollarm eine Statin-Monotherapie erhielten. Im Gegensatz dazu wurden alle Patienten der Studie COMBO II neben Statinen mit Ezetimib behandelt. Dennoch zeigte sich in beiden Studien unter Alirocumab-Behandlung im Vergleich zur zVT über den Studienzeitraum eine größere prozentuale Senkung des LDL-C-Wertes im Blut. Innerhalb beider Studien zeigten die Gesamt- und mST-Population jeweils eine statistische Signifikanz sowie klinische Relevanz.

### **Anteil der Patienten mit LDL-C-Konzentration < 70 mg/dl**

In der Studie COMBO II wurde der Patientenanteil bestimmt, der zu Woche 104 den LDL-C-Zielwert für die Risikopopulation (< 70 mg/dl) unterschritt.

Tabelle 4-34: Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie „Morbidity – Anteil der Patienten mit LDL-C-Konzentration &lt; 70 mg/dl“ zu Woche 104 in der ITT-Population

	Kontrolle <sup>a</sup>		Alirocumab <sup>b</sup>		Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup>		
	N	n (%)	N	(%)	OR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert	RR <sup>d</sup> [95 %-KI]; p-Wert	RD <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert
<i>COMBO II</i>							
gesamt	240	78 (32,5)	467	276 (59,1)	3,06 [2,20; 4,27] <0,0001	1,82 [1,49; 2,22] <0,0001	26,6%-P. [18,9; 34,3] <0,0001
mST	139	50 (36,0)	258	165 (64,0)	3,16 [2,04; 4,88]; <0,0001	1,78 [1,40; 2,26]; <0,0001	28,0 %-P [17,5; 38,4]; <0,0001
<sup>a</sup> Kontrolle: COMBO II – Ezetimib (10 mg q.d.) + Statin-basierte Hintergrundtherapie ± andere LMT <sup>b</sup> Alirocumab: COMBO II – Alirocumab + Statin-basierte Hintergrundtherapie ± andere LMT Statistik: <sup>c</sup> OR: Bestimmt nach der Methode von Wald unter Verwendung des SAS LOGISTIC-Verfahrens, adjustiert nach Stratum „Herzinfarkt oder Schlaganfall“, „Statin“, „Region“. <sup>d</sup> RR: Erhoben mittels SAS FREQ-Prozedur <sup>e</sup> RD: Erhoben mittels Chi-Quadrat-Test KI: Konfidenzintervall; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; mST: Patienten mit maximaler bzw. maximal tolerierter Statin-Vortherapie ; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio; %-P.: Prozentpunkte							

In der Gesamtpopulation wiesen zu Woche 104 59,1 % der Patienten im Interventions- und 32,5 % der Patienten im Kontrollarm eine LDL-C-Konzentration <70 mg/dl auf (Tabelle 4-34). Die Wahrscheinlichkeit, den Zielwert von 70 mg/dl LDL-C im Verlauf der lipidmodifizierenden Therapie zu unterschreiten, war in der Alirocumab-Gruppe 82 % höher als in der Kontrollgruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zum Vorteil von Alirocumab (RR [95 %-KI]: 1,82 [1,49; 2,22]; p<0,0001).

In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) wiesen zu Woche 104 64,0 % der Patienten im Interventions- und 36,0 % der Patienten im Kontrollarm eine LDL-C-Konzentration < 70 mg/dl auf (Tabelle 4-34). Die Wahrscheinlichkeit, den Zielwert von 70 mg/dl LDL-C im Verlauf der lipidmodifizierenden Therapie zu unterschreiten, war in der Interventionsgruppe 78 % höher als in der Kontrollgruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zum Vorteil von Alirocumab (RR [95 %-KI]: 1,78 [1,40; 2,26]; p<0,0001).

### Allgemeine Zusammenfassung: Endpunktkategorie Morbidity – LDL-C-Reduktion

In den Studien OUTCOMES und COMBO II kam es von Baseline bis zum finalen Auswertungszeitpunkt unter Alirocumab-Behandlung zu einer größeren prozentualen Senkung des LDL-C-Wertes im Blut als im jeweiligen Vergleichsarm. Der Unterschied war jeweils statistisch signifikant und klinisch relevant.

In der Studie COMBO II konnte zudem gezeigt werden, dass über den Studienzeitraum hinweg ein signifikant größerer Anteil der Patienten unter Alirocumab-Behandlung den LDL-C-Zielwert von <70 mg/dl erreichte als in der Vergleichsgruppe.



Zusammenfassend zeigte sich in den Studien OUTCOMES und COMBO II in den Endpunkten „Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration“ und „Anteil der Patienten mit LDL-C-Konzentration <70 mg/dl“ jeweils ein deutlich stärkeres LDL-C-senkendes Potenzial bei Alirocumab als in der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

LDL-C, insbesondere in erhöhten Konzentrationen, ist ein valides Surrogat für das kardiovaskuläre Risiko in Verbindung mit dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse. Die Ergebnisse zur LDL-C-Reduktion unterstützen daher den Vorteil von Alirocumab gegenüber der zVT, welcher sich in den kardiovaskulären Morbiditätsendpunkten der Studie OUTCOMES zeigte (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2 und 4.3.1.3.1.3).

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

### **Metaanalyse**

Der Bewertung des Endpunktes „Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration“ liegen Daten aus den Studien OUTCOMES und COMBO II zu Grunde. Aufgrund des inhomogenen Patientenkollektivs ist eine metaanalytische Auswertung der Daten aus medizinischer und methodischer Sicht nicht sinnvoll (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3).

Der Bewertung des Endpunktes „Anteil der Patienten mit LDL-C-Konzentration <70 mg/dl“ liegt nur eine Studie zu Grunde. Daher ist eine Metaanalyse für diesen Endpunkt nicht durchführbar.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Daten der Studien OUTCOMES und COMBO II sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Detaillierte Angaben finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### 4.3.1.3.1.5 Sicherheit – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von Endpunkten der Kategorie Sicherheit

<b>Allgemeine Angaben zur Erhebung der Sicherheit in den Studien OUTCOMES und COMBO II</b>
<p>Folgende Allgemeine Sicherheitsendpunkte wurden erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</li> <li>• Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)</li> <li>• Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse</li> </ul>
<p><b>Unerwünschte Ereignisse</b></p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als ungünstiges medizinisches Ereignis bei einem Patienten im zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe einer Studienmedikation, ohne dass dieses in kausalem Zusammenhang zu der Studienmedikation stehen muss.</p> <p>Alle UEs wurden vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zur letzten Studienvsiste dokumentiert.</p> <p>Hier dargestellt sind UE, die im Behandlungszeitraum auftraten und somit mit der Einnahme der Studienmedikation im zeitlichen Zusammenhang standen (TEAE, <i>treatment emergent adverse events</i>). Der Behandlungszeitraum war definiert als der Zeitraum von der ersten doppelblinden Gabe bis 70 Tage (10 Wochen) nach der letzten Dosisgabe, da eine verbleibende Restwirkung der Behandlung bis zu 10 Wochen nach Einstellung der Studienmedikation erwartet wird. Die letzte Dosisgabe erfolgte in der Studie OUTCOMES zum allgemeinen Studienende (CSED) und in der COMBO II zu Woche 104 (siehe unten).</p>
<p><b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b></p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis war definiert als ungünstiges medizinisches Ereignis, dass:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zum Tod führt</li> <li>• lebensbedrohlich ist</li> <li>• zu einer Hospitalisierung oder der Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung führt</li> <li>• zu einer dauerhaften oder bedeutenden Behinderung oder Unfähigkeit führt</li> <li>• eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsdefekt darstellt</li> <li>• ein medizinisch wichtiges Ereignis darstellt</li> </ul> <p>SUE werden aufgrund der hohen Patientenrelevanz als separater Endpunkt dargestellt.</p>
<p><b>Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse</b></p> <p>UE, die zum Therapieabbruch führten, werden als separate Sicherheitsanalyse dargestellt.</p>
<p><b>Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge</b></p> <p>UEs mit Todesfolge werden aufgrund der hohen Patientenrelevanz als separater Endpunkt dargestellt.</p>
<p><b>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)</b></p> <p>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) sind definierte unerwünschte</p>

Ereignisse (schwerwiegende oder nicht schwerwiegende), die gemäß Protokoll überwacht, dokumentiert und verwaltet werden müssen. Da die Erfassung der UESI und zum Teil ihre Operationalisierung sich zwischen den Studien OUTCOMES und COMBO II nicht entsprachen, werden diese im folgenden studienspezifischen Abschnitt beschrieben.

**OUTCOMES**

Folgende Allgemeine Sicherheitsendpunkte wurden erhoben:

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge
- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)

Behandlungszeit

Die doppelblinde Behandlung der Studie OUTCOMES erfolgte bis zum *Common Study End Date (CSED)*, dem allgemeinen Studienende. Dieses war definiert als Zeitpunkt an dem bei 1613 Patienten mindestens ein primäres Wirksamkeitsereignis eingetreten war oder 24 Monate nach Abschluss der Randomisierung in allen Ländern (außer China; siehe Fußnote <sup>24</sup>). Die individuelle Studiendauer betrug dabei mindestens 24 Monate (oder bis zum Erreichen von 1613 Zielergebnissen in der Gesamtstudie).

Die mediane Behandlungszeit in der Alirocumab-Behandlungsgruppe betrug 30,9 und in der Vergleichsgruppe 31,8 Monate.

Kodierung und Dokumentation

Alle vom Prüfarzt diagnostizierten unerwünschten Ereignisse wurden gemeldet und beschrieben, ungeachtet ihrer Beurteilung als kardiovaskuläre Ereignisse.

Alle UE wurden unter Verwendung von MedDRA (Version 20.1) kodiert und dokumentiert. Ihre Intensität wurde vom Prüfarzt in die Kategorien leicht, mittel oder schwer eingeordnet. Er litt ein Patient mehr als ein unerwünschtes Ereignis im Beobachtungszeitraum, ging jeweils das Ereignis mit der höchsten Intensität in die Analyse ein.

Umgang mit kardiovaskulären Ereignissen (vermutete Wirksamkeitsendpunkte):

In der Studie OUTCOMES wurden „Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse“ nicht im Rahmen der Sicherheit als Endpunkt erhoben

Ereignisse, von denen vermutet wurde, dass sie Wirksamkeitsendpunkte darstellen, wurden gesondert im e-CFR angezeigt. Sie wurden nicht als UE betrachtet und von der beschleunigten Meldung an die Gesundheitsbehörden ausgenommen, außer der Prüfarzt sah nach bestem medizinischem Ermessen diese Ereignisse im Kontext der zugrunde liegenden Krankheit als unerwartet an.

Darüber hinaus sollte jeder vermutete Wirksamkeitsendpunkt, der abschließend von den Prüfarzten als nicht-ischämisches Ereignis oder nicht-zerebrovaskuläres Ereignis beurteilt wurde, als UE gemeldet werden. Die vermuteten Wirksamkeitsendpunkte umfassten die folgenden kardiovaskulären Ereignisse:

- Kardiovaskulärer Tod einschließlich KHK-bedingter Tod
- Alle anderen Todesursachen
- Nicht-tödlicher Myokardinfarkt
- Nicht-tödlicher Schlaganfall
- Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris
- Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung
- Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz

Konnte die Todesursache nicht festgestellt werden, musste "plötzlicher Tod" oder "unbestimmte Todesursache" vom Prüfarzt zusätzlich als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) gemeldet werden.

#### **Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)**

In der Studie OUTCOMES waren die folgenden UESI definiert:

- Allergische Ereignisse
  - Allgemeine allergische Reaktionen, ausgewählt unter Verwendung des SMQ Hypersensitivität unter Ausschluss der PTs, die mit lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle verknüpft sind: Dermatitis an der Infusionsstelle, Überempfindlichkeit an der Infusionsstelle, Ausschlag an der Infusionsstelle, Urtikaria an der Infusionsstelle, Dermatitis an der Injektionsstelle, Überempfindlichkeit an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle, Urtikaria an der Injektionsstelle, Vaskulitis an der Injektionsstelle.
- Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle
- $ALT \geq 3 \text{ ULN}$  oder  $ALT \geq 2 \times \text{Baselinewert}$  (wenn  $ALT$  zu Baseline  $\geq \text{ULN}$ ), ausgewählt unter Verwendung von Labordaten
- Hämolytische Anämie
- Neurologische Ereignisse, ausgewählt unter Verwendung der SMQs Demethylierung, periphere Neuropathie, Guillan-Barre-Syndrom, unter Ausschluss der PTs Akutes respiratorisches Distress – Syndrom, Asthenie, Atemstillstand, respiratorische Insuffizienz
- Neurokognitive Störungen, ausgewählt unter Verwendung der HLGTS Delirium (einschließlich Verwirrung), kognitive und Aufmerksamkeitsstörungen, Demenz und amnestische Zustände, Denk- und Wahrnehmungsstörungen, und mentale Einschränkungen
- Leberfunktionsstörungen, ausgewählt unter Verwendung des gleichnamigen SMQ
- Diabetes mellitus oder diabetische Komplikationen, ausgewählt unter Verwendung des HLT Diabetes Komplikationen, HLT Diabetes Mellitus und HLT Kohlenhydrattoleranzanalysen (inkl. Diabetes), unter Ausschluss des PT Blutzuckersenkung
- Neuer Diabetes mellitus (in der Subgruppe von Patienten ohne Diabetes zu Baseline)
- Katarakt, ausgewählt unter Verwendung des HLT Kataraktbedingungen

#### *COMBO II*

Folgende Allgemeine Sicherheitsendpunkte wurden erhoben:

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge
- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)
- Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse

#### Behandlungszeit

Die doppelblinde Behandlungszeit betrug bei der Studie COMBO II 104 Wochen.

#### Kodierung und Dokumentation

Die Kodierung und Dokumentation der UE in der Studie COMBO II erfolgte unter Verwendung von MedDRA (Version 18.0).

Die Intensität der UE wurde vom Prüfarzt in die Kategorien leicht, mittel oder schwer eingeordnet. Er litt ein Patient mehr als ein unerwünschtes Ereignis im Beobachtungszeitraum, ging jeweils das Ereignis mit der höchsten Intensität in die Analyse ein.

**Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)**

In der Studie COMBO II waren die folgenden UESI definiert:

- Allergische Ereignisse
  - Allgemeine allergische Reaktionen, ausgewählt unter Verwendung des SMQ Hypersensitivität unter Ausschluss der PTs, die mit lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle verknüpft sind: Dermatitis an der Infusionsstelle, Überempfindlichkeit an der Infusionsstelle, Ausschlag an der Infusionsstelle, Urtikaria an der Infusionsstelle, Dermatitis an der Injektionsstelle, Überempfindlichkeit an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle, Urtikaria an der Injektionsstelle, Vaskulitis an der Injektionsstelle.
  - Allgemeine allergische Reaktionen und lokale allergische Reaktionen an der Injektionsstelle, ausgewählt unter Verwendung des SMQ Hypersensitivität einschließlich der PTs, die mit lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle verknüpft sind:
    - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle
    - ALT  $\geq$  3 ULN oder ALT  $\geq$  2 x Baselinewert (wenn ALT zu Baseline  $\geq$  ULN), ausgewählt unter Verwendung von Labordaten
    - Hämolytische Anämie
    - Neurologische Ereignisse, ausgewählt unter Verwendung der SMQs Demethylierung, periphere Neuropathie, Guillan-Barre-Syndrom, unter Ausschluss der PTs Akutes respiratorisches Distress – Syndrom, Asthenie, Atemstillstand, respiratorische Insuffizienz
    - Neurokognitive Störungen, ausgewählt unter Verwendung der HLGTS Delirium (einschließlich Verwirrung), kognitive und Aufmerksamkeitsstörungen, Demenz und amnestische Zustände, Denk- und Wahrnehmungsstörungen, und mentale Einschränkungen
    - Leberfunktionsstörungen, ausgewählt unter Verwendung des gleichnamigen SMQ
    - Diabetes mellitus oder diabetische Komplikationen, ausgewählt unter Verwendung des HLT Diabetes Komplikationen, HLT Diabetes Mellitus und HLT Kohlenhydrattoleranzanalysen (inkl. Diabetes), unter Ausschluss des PT Blutzuckersenkung
    - Ophthalmische Ereignisse, ausgewählt unter Verwendung der SMQs Sehnervstörungen, Netzhauterkrankungen, Hornhauterkrankungen

**Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse**

Kardiovaskuläre Ereignisse wurden in der Studie COMBO II nicht im Rahmen der Morbidität, sondern als unerwünschte Ereignisse im Rahmen der Sicherheit erfasst und sind hier dargestellt.

Analysiert wurden kardiovaskuläre UE, die im Behandlungszeitraum auftraten und somit mit der Einnahme der Studienmedikation im zeitlichen Zusammenhang standen (TEAE, treatment emergent adverse events). Der Behandlungszeitraum war definiert als der Zeitraum von der ersten doppelblinden Gabe bis 70 Tage (10 Wochen) nach der letzten Dosisgabe, da eine verbleibende Restwirkung der Behandlung bis zu 10 Wochen nach Einstellung der Studienmedikation erwartet wird. Die doppelblinde Behandlungszeit in der Studie COMBO II betrug 104 Wochen.

Folgende kardiovaskulären unerwünschten Ereignisse wurden im Rahmen der Sicherheitsanalyse als Endpunkte erhoben:

- KHK-bedingter Tod
- Nicht-tödlicher Myokardinfarkt
- Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)
  - Umfasste Schlaganfälle unbestimmter Ursache
- Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris
- Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz
- Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung

Dazu wurden die folgenden kardiovaskulären Verdachtsfälle und alle Todesfälle, die von der Randomisierung bis zum Follow-Up-Besuch auftraten dem CEC zur Bewertung vorgelegt:

- Myokardinfarkt
- Zerebrovaskuläre Ereignisse (z. B. Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, intrakranielle Blutung, Ischämie oder Blutung von Wirbelsäule oder Netzhaut)
- Instabile Angina pectoris, die einen Besuch in der Notaufnahme erfordert oder eine Hospitalisierung erfordert oder verlängert
- Herzinsuffizienz, die einen Besuch in der Notaufnahme erfordert oder eine Hospitalisierung erfordert oder verlängert
- Alle koronaren Revaskularisierungsverfahren (PCI und CABG)
- Tod jeglicher Ursache (inklusive KHK-bedingter Tod)

Alle kardiovaskulären Verdachtsfälle wurden als SUE gemeldet. Bei Koronarrevaskularisierungsverfahren sollte der Grund für das Verfahren als UE anstelle des medizinischen oder chirurgischen Eingriffs selbst angegeben werden (z. B. sollte instabile Angina, die zu PCI führte, als "instabile Angina" anstelle von "PCI" gemeldet werden).

ALT: Alanin-Aminotransferase; CABG: Koronararterielle Bypassoperationen (engl: coronary artery bypass graft); CEC: *Clinical Events Committee*; e-CFR: Elektronischer Patientenprüfbogen (electronic case report form); HLT: High Level Term; HLGT: High Level Group Terms; KHK: Koronare Herzkrankheit; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten; PCI: Perkutane koronare Interventionen; PT: Präferierte Bezeichnung (*preferred term*); UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; SMQ: Standardisierte MedDra-Suchen (*Standardised MedDRA Queries*); SOC: Systemorganklasse (*system organ class*); TEAE: UE im Behandlungszeitraum (*treatment emergent adverse events*); UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obere Normwertgrenze (*upper limit normal*)

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

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

Tabelle 4-36: Verzerrungspotenzial für Endpunkte der Kategorie „Sicherheit – Allgemeine Sicherheitsendpunkte“

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<i>OUTCOMES</i>						
Unerwünschte Ereignisse	niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig
Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge	niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig
<i>COMBO II</i>						
Unerwünschte Ereignisse	niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig
Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge	niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig
Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse	niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial der Studien OUTCOMES und COMBO II ist jeweils als niedrig einzustufen. Es handelt sich um randomisierte und kontrollierte Studien. Die Endpunkterheber und Patienten waren über den gesamten Studienverlauf gegenüber der Studienmedikation verblindet. Das Intention-To-Treat-Prinzip wurde bei der Datenerhebung adäquat umgesetzt. Zudem erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung und es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen in den vorliegenden Studien verzerrten.

#### 4.3.1.3.1.5.1 Unerwünschte Ereignisse

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

Tabelle 4-37: Unerwünschte Ereignisse in der Safety-Population

	Kontrolle <sup>a</sup>		Alirocumab <sup>b</sup>		Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup>		
	N	n (%)	N	(%)	OR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert	RR <sup>d</sup> [95 %-KI]; p-Wert	RD <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert
<b>OUTCOMES</b>							
Gesamt	9443	7282 (77,1)	9451	7165 (75,8)	0,93 [0,87; 0,995]; 0,0348	0,98 [0,968; 0,999]; 0,0348	-1,3 %-P. [-2,5; -0,1]; 0,0363
mST	4362	3365 (77,1)	4410	3374 (76,5)	0,96 [0,87; 1,07]; 0,4806	0,99 [0,97; 1,01]; 0,4806	-0,6 %-P. [-2,4; 1,2]; 0,4862
<b>COMBO II</b>							
Gesamt	241	198 (82,2)	479	391 (81,6)	0,97 [0,65; 1,44]; 0,8626	0,99 [0,92; 1,07]; 0,8614	-0,5 %-P. [-6,8; 5,7]; 0,8684
mST	140	118 (84,3)	262	220 (84,0)	0,98 [0,56; 1,71]; 0,9344	1,00 [0,91; 1,09]; 0,9340	-0,3 %-P. [-8,4; 7,7]; 0,9385
<sup>a</sup> Kontrolle: OUTCOMES – Placebo + intensivierter Statin-basierter Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT; COMBO II – Ezetimib (10 mg q.d.) + Statin-basierter Hintergrundtherapie ± andere LMT <sup>b</sup> Alirocumab: OUTCOMES – Alirocumab + intensivierter Statin-basierter Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT; COMBO II – Alirocumab + Statin-basierter Hintergrundtherapie ± andere LMT Statistik: Angegeben sind die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit mindestens einem UE. Die Effektschätzer OR, RR und RD wurden anhand von Vierfeldertafeln ermittelt. Datensätze mit fehlenden Werten wurden von statistischen Analysen ausgeschlossen. <sup>c</sup> OR: Bestimmt nach der Methode von Wald unter Verwendung des SAS LOGISTIC-Verfahrens unter Verwendung von Daten aus zwei zu vergleichenden Behandlungen <sup>d</sup> RR: Erhoben mittels SAS FREQ-Prozedur <sup>e</sup> RD: Erhoben mittels Chi-Quadrat-Test KI: Konfidenzintervall; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; mST: Patienten mit maximaler bzw. maximal tolerierter Statin-Vortherapie; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis im Beobachtungszeitraum; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio; %-P.: Prozentpunkte							

#### Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

In den Studien OUTCOMES und COMBO II wurde die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), die im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen, analysiert.

#### Studie OUTCOMES

In der Studie OUTCOMES trat in der Gesamtpopulation bei 75,8 % der Patienten im Alirocumab- und 77,1 % der Patienten im Vergleichsarm mindestens ein unerwünschtes Ereignis bis zum Studienende (CSED) auf (Tabelle 4-37). Das Risiko eines Ereignisses war unter Alirocumab-Behandlung um 2 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Der Unterschied



zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,98 [0,968; 0,999]; p=0,0363).

In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vorthherapie) trat bei 76,5 % der Patienten im Alirocumab- und 77,1 % im Vergleichsarm mindestens ein unerwünschtes Ereignis bis zum Studienende (CSED) auf (Tabelle 4-37). Das Risiko eines Ereignisses war unter Alirocumab-Behandlung um 1 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 0,99 [0,97; 1,01]; p=0,4806).

### **Studie COMBO II**

In der Studie COMBO II trat in der Gesamtpopulation bei 81,6 % der Patienten im Alirocumab- und 82,2 % im Vergleichsarm mindestens ein unerwünschtes Ereignis bis Woche 104 auf (Tabelle 4-37). Das Risiko eines Ereignisses war unter Alirocumab-Behandlung um 1 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 0,99 [0,92; 1,07]; p=0,8614).

In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vorthherapie) trat bei 84,0 % der Patienten im Alirocumab- und 84,3 % im Vergleichsarm mindestens ein unerwünschtes Ereignis bis zum Studienende (CSED) auf (Tabelle 4-37). Das Risiko eines Ereignisses war in beiden Behandlungsgruppen gleich groß (RR [95 %-KI]: 1,00 [0,91; 1,09]; p=0,9340).

### **Differenzierung nach Schweregrad**

Die unerwünschten Ereignisse der Studien OUTCOMES und COMBO II wurden differenziert nach Schweregraden gemäß der Einschätzung des Arztes ausgewertet. Tabelle 4-38 gibt einen Überblick über die Intensität der UE klassifiziert in mild, moderat und schwer.

Tabelle 4-38: Patienten mit unerwünschtem Ereignis differenziert nach Schweregrad

	Gesamtpopulation		mST	
	Kontrolle <sup>a</sup>	Alirocumab <sup>b</sup>	Kontrolle <sup>a</sup>	Alirocumab <sup>b</sup>
<b>OUTCOMES</b>				
N	9443	9451	4362	4410
UE gesamt n (%)	7282 (77,1)	7165 (75,8)	3365 (77,1)	3374 (76,5)
Mild n (%)	2431 (25,7)	2576 (27,3)	1110 (25,4)	1181 (26,8)
Moderat n (%)	3418 (36,2)	3303 (34,9)	1561 (35,8)	1549 (35,1)
Schwer n (%)	1348 (14,3)	1218 (12,9)	660 (15,1)	621 (14,1)

	Gesamtpopulation		mST	
	Kontrolle <sup>a</sup>	Alirocumab <sup>b</sup>	Kontrolle <sup>a</sup>	Alirocumab <sup>b</sup>
<b>COMBO II</b>				
N	241	479	140	262
UE gesamt n (%)	198 (82,2)	391 (81,6)	118 (84,3)	220 (84,0)
Mild n (%)	80 (33,2)	122 (25,5)	50 (35,7)	63 (24,0)
Moderat n (%)	83 (34,4)	200 (41,8)	47 (33,7)	120 (45,8)
Schwer n (%)	35 (14,5)	60 (12,5)	21 (15,0)	33 (12,6)

<sup>a</sup>Kontrolle:

OUTCOMES – Placebo + intensivierete Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT;

COMBO II – Ezetimib (10 mg q.d.) + Statin-basierte Hintergrundtherapie ± andere LMT

<sup>b</sup>Alirocumab:

OUTCOMES – Alirocumab + intensivierete Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT;

COMBO II – Alirocumab + Statin-basierte Hintergrundtherapie ± andere LMT

Bei mehreren Ereignissen für denselben PT (bzw. SOC) wird die maximale Intensität gewertet.

LMT: Lipidmodifizierende Therapie; mST: Patienten mit maximaler bzw. maximal tolerierter Statin-Vortherapie; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis im Beobachtungszeitraum; UE: Unerwünschte Ereignisse

In der Studie OUTCOMES war der Großteil der UE von milder oder moderater Schwere. In der Gesamtpopulation trat lediglich bei 12,9 % der Patienten im Alirocumab- und 14,3 % der Patienten im Vergleichsarm mindestens ein UE mit schwerer Intensität auf. In der mST-Population erlitten 14,1 % der Patienten im Alirocumab- und 15,1 % der Patienten im Vergleichsarm mindestens ein schweres UE.

Auch in der Studie COMBO II traten überwiegend UE milder und moderater Intensität auf. Mindestens ein schweres UE kam in der Gesamtpopulation bei 12,5 % der Patienten unter Alirocumab- und bei 14,5 % der Patienten unter der Vergleichsintervention vor. In der mST-Population erlitten 12,6 % der Patienten im Alirocumab- und 15,0 % der Patienten im Vergleichsarm mindestens ein schweres UE.

### Differenzierung nach Systemorganklasse und präferierter Bezeichnung

Die unerwünschten Ereignisse der Studien OUTCOMES und COMBO II wurden zudem differenziert nach MedDRA-Definition ausgewertet. Tabelle 4-39 und Tabelle 4-40 geben einen Überblick über die UE, die bis zum Auswertungszeitpunkt bei mindestens 5% der Patienten eines Studienarmes auftraten, klassifiziert nach Systemorganklassen und präferierten Bezeichnungen.

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

Tabelle 4-39: Unerwünschte Ereignisse in der Studie OUTCOMES differenziert nach SOC und PT

<i>OUTCOMES</i>	Gesamtpopulation		mST	
	Kontrolle <sup>a</sup>	Alirocumab <sup>b</sup>	Kontrolle <sup>a</sup>	Alirocumab <sup>b</sup>
N	9443	9451	4362	4410
<b>Systemorganklasse (SOC)</b> <b>Präferierte Bezeichnung (PT)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	7282 (77,1)	7165 (75,8)	3365 (77,1)	3374 (76,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2811 (29,8)	2829 (29,9)	1298 (29,8)	1326 (30,1)
Nasopharyngitis	532 (5,6)	567 (6,0)	244 (5,6)	258 (5,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2385 (25,3)	2406 (25,5)	1132 (26,0)	1219 (27,6)
Myalgie	500 (5,3)	526 (5,6)	260 (6,0)	281 (6,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1945 (20,6)	2016 (21,3)	985 (22,6)	1007 (22,8)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	645 (6,8)	657 (7,0)	352 (8,1)	372 (8,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1896 (20,1)	1826 (19,3)	887 (20,3)	870 (19,7)
Erkrankungen des Nervensystems	1601 (17,0)	1483 (15,7)	757 (17,4)	712 (16,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1591 (16,8)	1539 (16,3)	762 (17,5)	776 (17,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1457 (15,4)	1375 (14,5)	700 (16,0)	657 (14,9)
Herzerkrankungen	1403 (14,9)	1262 (13,4)	668 (15,3)	576 (13,1)
Angina pectoris	475 (5,0)	426 (4,5)	230 (5,3)	216 (4,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1322 (14,0)	1199 (12,7)	620 (14,2)	527 (12,0)
Untersuchungen	1370 (14,5)	1285 (13,6)	638 (14,6)	617 (14,0)
Erhöhung der Creatin-Phosphokinase im Blut	492 (5,2)	460 (4,9)	239 (5,5)	218 (4,9)
Gefäßerkrankungen	1266 (13,4)	1167 (12,3)	599 (13,7)	530 (12,0)
Hypertonie	601 (6,4)	571 (6,0)	272 (6,2)	242 (5,5)
Psychiatrische Erkrankungen	777 (8,2)	726 (7,7)	392 (9,0)	374 (8,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	711 (7,5)	775 (8,2)	310 (7,1)	376 (8,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	696 (7,4)	668 (7,1)	350 (8,0)	314 (7,1)

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

<b>OUTCOMES</b>	<b>Gesamtpopulation</b>		<b>mST</b>	
	<b>Kontrolle<sup>a</sup></b>	<b>Alirocumab<sup>b</sup></b>	<b>Kontrolle<sup>a</sup></b>	<b>Alirocumab<sup>b</sup></b>
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	441 (4,7)	433 (4,6)	228 (5,2)	215 (4,9)
<p><sup>a</sup>Kontrolle: OUTCOMES – Placebo + intensivierte Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT;  <sup>b</sup>Alirocumab: OUTCOMES – Alirocumab + intensivierte Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT  Dargestellt sind alle unerwünschten Ereignisse, die bei mindestens ≥ 5% der Patienten eines Studienarms auftraten. Die Differenzierung nach SOC und PT erfolgte gemäß MedDRA (Version 20.1).  LMT: Lipidmodifizierende Therapie; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>);  mST: Patienten mit maximaler bzw. maximal tolerierter Statin-Vortherapie; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis im Beobachtungszeitraum; PT: Präferierte Bezeichnung (<i>preferred term</i>); SOC: Systemorganklasse (<i>system organ class</i>)</p>				

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

Tabelle 4-40: Unerwünschte Ereignisse in der Studie COMBO II differenziert nach SOC und PT

<i>COMBO II</i>	Gesamtpopulation		mST	
	Kontrolle <sup>a</sup>	Alirocumab <sup>b</sup>	Kontrolle <sup>a</sup>	Alirocumab <sup>b</sup>
N	241	479	140	262
<b>Systemorganklasse (SOC)</b> <b>Präferierte Bezeichnung (PT)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	198 (82,2)	391 (81,6)	118 (84,3)	220 (84,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	99 (41,1)	171 (35,7)	56 (40,0)	94 (35,9)
Grippe	16 (6,6)	22 (4,6)	9 (6,4)	15 (5,7)
Nasopharyngitis	15 (6,2)	23 (4,8)	8 (5,7)	15 (5,7)
Bronchitis	12 (5,0)	18 (3,8)	8 (5,7)	11 (4,2)
Infektion der oberen Atemwege	17 (7,1)	42 (8,8)	6 (4,3)	23 (8,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	58 (24,1)	136 (28,4)	36 (25,7)	86 (32,8)
Arthralgie	10 (4,1)	25 (5,2)	8 (5,7)	16 (6,1)
Myalgie	13 (5,4)	25 (5,2)	11 (7,9)	18 (6,9)
Rückenschmerzen	10 (4,1)	20 (4,2)	4 (2,9)	14 (5,3)
Erkrankungen des Nervensystems	57 (23,7)	107 (22,3)	31 (22,1)	63 (24,0)
Schwindelgefühl	18 (7,5)	30 (6,3)	12 (8,6)	21 (8,0)
Kopfschmerzen	13 (5,4)	30 (6,3)	5 (3,6)	14 (5,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	51 (21,2)	104 (21,7)	30 (21,4)	57 (21,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	46 (19,1)	94 (19,6)	26 (18,6)	51 (19,5)
Unabsichtliche Überdosierung	19 (7,9)	47 (9,8)	11 (7,9)	20 (7,6)
Herzerkrankungen	43 (17,8)	79 (16,5)	27 (19,3)	51 (19,5)
Angina pectoris	11 (4,6)	15 (3,1)	8 (5,7)	9 (3,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	35 (14,5)	73 (15,2)	19 (13,6)	46 (17,6)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	8 (3,3)	16 (3,3)	7 (5,0)	9 (3,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	32 (13,3)	57 (11,9)	24 (17,1)	37 (14,1)

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

<b>COMBO II</b>	<b>Gesamtpopulation</b>		<b>mST</b>	
	<b>Kontrolle<sup>a</sup></b>	<b>Alirocumab<sup>b</sup></b>	<b>Kontrolle<sup>a</sup></b>	<b>Alirocumab<sup>b</sup></b>
Husten	10 (4,1)	14 (2,9)	10 (7,1)	7 (2,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	28 (11,6)	48 (10,0)	16 (11,4)	22 (8,4)
Untersuchungen	26 (10,8)	53 (11,1)	20 (14,3)	38 (14,5)
Gefäßerkrankungen	29 (12,0)	57 (11,9)	18 (12,9)	32 (12,2)
Hypertonie	14 (5,8)	33 (6,9)	11 (7,9)	16 (6,1)
Psychiatrische Erkrankungen	15 (6,2)	30 (6,3)	7 (5,0)	19 (7,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	18 (7,5)	46 (9,6)	13 (9,3)	29 (11,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	19 (7,9)	36 (7,5)	11 (7,9)	20 (7,6)
Augenerkrankungen	16 (6,6)	31 (6,5)	7 (5,0)	19 (7,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	15 (6,2)	15 (3,1)	10 (7,1)	9 (3,4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	7 (2,9)	24 (5,0)	3 (2,1)	17 (6,5)

<sup>a</sup>Kontrolle: COMBO II – Ezetimib (10 mg q.d.) + Statin-basierte Hintergrundtherapie ± andere LMT  
<sup>b</sup>Alirocumab: COMBO II – Alirocumab + Statin-basierte Hintergrundtherapie ± andere LMT

Dargestellt sind alle unerwünschten Ereignisse, die bei mindestens  $\geq 5\%$  der Patienten eines Studienarms auftraten. Die Differenzierung nach SOC und PT erfolgte gemäß MedDRA (Version 20.1).

LMT: Lipidmodifizierende Therapie; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*); mST: Patienten mit maximaler bzw. maximal tolerierter Statin-Vortherapie; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis im Beobachtungszeitraum; PT: Präferierte Bezeichnung (*preferred term*); SOC: Systemorganklasse (*system organ class*)

**Studie OUTCOMES**

Bis zum Studienende traten in der Studie OUTCOMES in beiden Behandlungsarmen am häufigsten UE der Systemorganklassen „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (insbesondere Nasopharyngitis), „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (insbesondere Myalgie), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (insbesondere Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs) und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ auf (siehe Tabelle 4-39).

Unter Alirocumab erlitten insbesondere in den Systemorganklassen „Herzerkrankungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Gefäßerkrankungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ weniger Patienten unerwünschte Ereignisse als unter der Kontrollintervention.

In den Systemorganklassen „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ zeigten geringfügig mehr Patienten unter Alirocumab-Behandlung ein unerwünschtes Ereignis als unter der Vergleichsintervention.

Überwiegend erlitt ein vergleichbarer Anteil an Patienten der Gesamt- und mST-Population ein unerwünschtes Ereignis in einer bestimmten Systemorganklasse.

**Studie COMBO II**

Bis zum Studienende traten in der Studie COMBO II in beiden Behandlungsarmen am häufigsten UE der Systemorganklassen „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (insbesondere Grippe, Nasopharyngitis, Bronchitis und Infektionen der oberen Atemwege), „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (insbesondere Arthralgie, Myalgie und Rückenschmerzen) sowie „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ auf (siehe Tabelle 4-40).

Unter Alirocumab erlitten in den Systemorganklassen „Herzerkrankungen“ (insbesondere Angina pectoris), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (insbesondere Husten) und „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ numerisch weniger Patienten unerwünschte Ereignisse als unter der Kontrollintervention.

In den Systemorganklassen „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ hingegen zeigten unter Alirocumab-Behandlung etwas mehr Patienten ein unerwünschtes Ereignis als unter der Vergleichsintervention.

**Allgemeine Zusammenfassung: Endpunktkategorie Sicherheit – Gesamtrate unerwünschter Ereignisse**

In den Studien OUTCOMES und COMBO II war die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse unter Alirocumab-Behandlung in beiden Analysepopulationen (gesamt, mST) numerisch

etwas geringer als unter der Vergleichsbehandlung. In der Studie OUTCOMES war dieser Unterschied in der Gesamtpopulation statistisch signifikant.

In einer differenzierten Betrachtung nach Schweregrad zeigte sich, dass in beiden Studien am häufigsten UE mit moderater Intensität auftraten. Patienten unter Alirocumab-Behandlung erlitten vermehrt UE mit milder Intensität, während schwere UE vermehrt bei Patienten in der Kontrollgruppe verzeichnet wurden. Diese Verteilung zeigte sich in beiden Studien, sowohl in der Gesamt- als auch in der mST-Population.

In den Studien OUTCOMES und COMBO II traten am häufigsten UE der Systemorganklassen „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ auf.



#### 4.3.1.3.1.5.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

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

#### Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

In den Studien OUTCOMES und COMBO II wurden alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE), die im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen, analysiert.

Tabelle 4-41: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Safety-Population

	Kontrolle <sup>a</sup>		Alirocumab <sup>b</sup>		Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup>		
	N	n (%)	N	(%)	OR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert	RR <sup>d</sup> [95 %-KI]; p-Wert	RD <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert
<b>OUTCOMES</b>							
Gesamt	9443	2350 (24,9)	9451	2202 (23,3)	0,92 [0,86; 0,98]; 0,0108	0,94 [0,89; 0,98]; 0,0108	-1,6 %-P. [-2,8; -0,4]; 0,0114
mST	4362	1144 (26,2)	4410	1051 (23,8)	0,88 [0,80; 0,97]; 0,0097	0,91 [0,85; 0,98]; 0,0097	-2,4 %-P. [-4,2; -0,6]; 0,0106
<b>COMBO II</b>							
Gesamt	241	60 (24,9)	479	124 (25,9)	1,05 [0,74; 1,50]; 0,7736	1,04 [0,80; 1,36]; 0,7741	1,0 %-P. [-6,0; 8,0]; 0,7825
mST	140	37 (26,4)	262	72 (27,5)	1,05 [0,66; 1,68] 0,8211	1,04 [0,74; 1,46] 0,8215	1,1 %-P. [-8,6; 10,7] 0,8305
<sup>a</sup> Kontrolle: OUTCOMES – Placebo + intensivierete Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT; COMBO II – Ezetimib (10 mg q.d.) + Statin-basierte Hintergrundtherapie ± andere LMT <sup>b</sup> Alirocumab: OUTCOMES – Alirocumab + intensivierete Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT; COMBO II – Alirocumab + Statin-basierte Hintergrundtherapie ± andere LMT Statistik: Angegeben sind die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit mindestens einem UE. Die Effektschätzer OR, RR und RD wurden anhand von Vierfeldertafeln ermittelt. Datensätze mit fehlenden Werten wurden von statistischen Analysen ausgeschlossen. <sup>c</sup> OR: Bestimmt nach der Methode von Wald unter Verwendung des SAS LOGISTIC-Verfahrens unter Verwendung von Daten aus zwei zu vergleichenden Behandlungen <sup>d</sup> RR: Erhoben mittels SAS FREQ-Prozedur <sup>e</sup> RD: Erhoben mittels Chi-Quadrat-Test KI: Konfidenzintervall; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; mST: Patienten mit maximaler bzw. maximal tolerierter Statin-Vortherapie; OR: Odds Ratio; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis im Beobachtungszeitraum; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio; %-P.: Prozentpunkte							

#### Studie OUTCOMES

In der Studie OUTCOMES trat in der Gesamtpopulation bei 23,3 % der Patienten im Interventions- und 24,9 % der Patienten im Kontrollarm mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bis zum Studienende (CSED) auf (Tabelle 4-41). Das Risiko eines Ereignisses war in der Alirocumab-Gruppe 6 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,94 [0,89; 0,98]; p=0,0108).

In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) trat bei 23,8 % der Patienten im Alirocumab- und 26,2 % im Vergleichsarm mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bis zum Studienende (CSED) auf (Tabelle 4-41). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 9 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,91 [0,85; 0,98];  $p=0,0097$ ).

### ***Studie COMBO II***

In der Studie COMBO II trat in der Gesamtpopulation bei 25,9 % der Patienten im Interventions- und 24,9 % der Patienten im Kontrollarm mindestens ein unerwünschtes Ereignis bis Woche 104 auf (Tabelle 4-41). Das Risiko eines Ereignisses in der Alirocumab-Gruppe war um 4 % höher als in der Vergleichsgruppe. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,04 [0,80; 1,36];  $p=0,7741$ ).

In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) trat bei 27,5 % der Patienten im Alirocumab- und 26,4 % im Vergleichsarm mindestens ein unerwünschtes Ereignis bis zum Studienende (CSED) auf (Tabelle 4-41). Das Risiko eines Ereignisses war unter Alirocumab-Behandlung auch hier um 4 % größer als in der Vergleichsgruppe. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,04 [0,74; 1,46];  $p=0,8215$ ).

### **Differenzierung nach Systemorganklasse und präferierter Bezeichnung**

Die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse der Studien OUTCOMES und COMBO II wurden differenziert nach MedDRA-Definition ausgewertet. Tabelle 4-42 und Tabelle 4-43 geben einen Überblick über die SUE, die bis zum Auswertungszeitpunkt bei mindestens 2% eines Studienarmes auftraten, klassifiziert nach Systemorganklassen und präferierten Bezeichnungen.

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

Tabelle 4-42: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie OUTCOMES differenziert nach SOC und PT

<i>OUTCOMES</i>	Gesamtpopulation		mST	
	Kontrolle <sup>a</sup>	Alirocumab <sup>b</sup>	Kontrolle <sup>a</sup>	Alirocumab <sup>b</sup>
N	9443	9451	4362	4410
<b>Systemorganklasse (SOC)</b> <b>Präferierte Bezeichnung (PT)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	2350 (24,9)	2202 (23,3)	1144 (26,2)	1051(23,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	458 (4,9)	431 (4,6)	228 (5,2)	198 (4,5)
Herzerkrankungen	455 (4,8)	399 (4,2)	233 (5,3)	179 (4,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	369 (3,9)	354 (3,7)	203 (4,7)	192 (4,4)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	222 (2,4)	219 (2,3)	132 (3,0)	136 (3,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	296 (3,1)	290 (3,1)	133 (3,0)	127 (2,9)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	266 (2,8)	254 (2,7)	137 (3,1)	120 (2,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	245 (2,6)	234 (2,5)	126 (2,9)	120 (2,7)
Erkrankungen des Nervensystems	228 (2,4)	206 (2,2)	113 (2,6)	100 (2,3)
Gefäßerkrankungen	219 (2,3)	180 (1,9)	103 (2,4)	87 (2,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	209 (2,2)	205 (2,2)	97 (2,2)	101 (2,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	198 (2,1)	179 (1,9)	100 (2,3)	89 (2,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	165(1,7)	144 (1,5)	92 (2,1)	75 (1,7)
<sup>a</sup> Kontrolle: OUTCOMES – Placebo + intensivierte Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT; <sup>b</sup> Alirocumab: OUTCOMES – Alirocumab + intensivierte Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT Dargestellt sind alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die bei mindestens ≥ 2% der Patienten eines Studienarms auftraten. Die Differenzierung nach SOC und PT erfolgte gemäß MedDRA (Version 20.1). LMT: Lipidmodifizierende Therapie; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung ( <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ); mST: Patienten mit maximaler bzw. maximal tolerierter Statin-Vortherapie; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis im Beobachtungszeitraum; PT: Präferierte Bezeichnung ( <i>preferred term</i> ); SOC: Systemorganklasse ( <i>system organ class</i> )				

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

Tabelle 4-43: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Studie COMBO II differenziert nach SOC und PT

<b>COMBO II</b>	<b>Gesamtpopulation</b>		<b>mST</b>	
	<b>Kontrolle<sup>a</sup></b>	<b>Alirocumab<sup>b</sup></b>	<b>Kontrolle<sup>a</sup></b>	<b>Alirocumab<sup>b</sup></b>
N	241	479	140	262
<b>Systemorganklasse (SOC)</b> <b>Präferierte Bezeichnung (PT)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	60 (24,9)	124 (25,9)	37 (26,4)	72 (27,5)
Herzerkrankungen	27 (11,2)	53 (11,1)	17 (12,1)	34 (13,0)
Akuter Myokardinfarkt	3 (1,2)	12 (2,5)	2 (1,4)	5 (1,9)
Angina pectoris	6 (2,5)	10 (2,1)	4 (2,9)	7 (2,7)
Angina pectoris instabil	6 (2,5)	9 (1,9)	3 (2,1)	8 (3,1)
Erkrankungen des Nervensystems	10 (4,1)	17 (3,5)	4 (2,9)	12 (4,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (2,1)	25 (5,2)	5 (3,6)	13 (5,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (3,3)	20 (4,2)	5 (3,6)	8 (3,1)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	6 (2,5)	12 (2,5)	4 (2,9)	7 (2,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (1,7)	11 (2,3)	2 (1,4)	7 (2,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (1,7)	12 (2,5)	2 (1,4)	8 (3,1)
Gefäßerkrankungen	4 (1,7)	9 (1,9)	4 (2,9)	6 (2,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (2,1)	7 (1,7)	4 (2,9)	5 (1,9)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (1,7)	0 (0,0)	3 (2,1)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (0,8)	9 (1,9)	2 (1,4)	6 (2,3)
<sup>a</sup> Kontrolle: COMBO II – Ezetimib (10 mg q.d.) + Statin-basierte Hintergrundtherapie ± andere LMT <sup>b</sup> Alirocumab: COMBO II – Alirocumab + Statin-basierte Hintergrundtherapie ± andere LMT Dargestellt sind alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die bei mindestens ≥ 2% der Patienten eines Studienarms auftraten. Die Differenzierung nach SOC und PT erfolgte gemäß MedDRA (Version 20.1). LMT: Lipidmodifizierende Therapie; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung ( <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ); mST: Patienten mit maximaler bzw. maximal tolerierter Statin-Vortherapie; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis im Beobachtungszeitraum; PT: Präferierte Bezeichnung ( <i>preferred term</i> ); SOC: Systemorganklasse ( <i>system organ class</i> )				

### **Studie OUTCOMES**

Bis zum Studienende traten in der Studie OUTCOMES am häufigsten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Systemorganklassen „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Herzerkrankungen“ und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf (siehe Tabelle 4-39).

Unter Alirocumab erlitten in den meisten Systemorganklassen (insbesondere aber im SOC „Herzerkrankungen“ und SOC „Gefäßerkrankungen“) weniger Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als unter der Kontrollintervention. In keiner Systemorganklasse traten unter Alirocumab-Behandlung mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als im Vergleichsarm auf.

Die Raten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in der Gesamtpopulation waren überwiegend mit den Raten in der mST-Population vergleichbar.

### **Studie COMBO II**

Bis zum Studienende traten in der Studie COMBO II am häufigsten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Systemorganklassen „Herzerkrankungen“ (insbesondere Akuter Myokardinfarkt, Angina pectoris und instabile Angina pectoris) sowie „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf (siehe Tabelle 4-43).

Unter Alirocumab erlitten insgesamt weniger Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Systemorganklassen „psychiatrische Erkrankungen“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ sowie der präferierten Bezeichnung „Angina pectoris (SOC „Herzerkrankungen“)“ als im Kontrollarm. In der Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sowie unter dem präferierten Term „Akuter Myokardinfarkt“ traten hingegen bis Studienende unter Alirocumab-Behandlung numerisch mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf als im Vergleichsarm.

Die Raten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in der Gesamtpopulation waren überwiegend mit den Raten in der mST-Population vergleichbar.

### **Allgemeine Zusammenfassung: Endpunktkategorie Sicherheit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

In der Studie OUTCOMES war die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unter Alirocumab-Behandlung in beiden Analysepopulationen (gesamt, mST) statistisch signifikant geringer als unter der Vergleichsbehandlung. In der Studie COMBO II traten hingegen unter Alirocumab-Behandlung in beiden Analysepopulationen (gesamt, mST) mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf als im Vergleichsarm, jedoch ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

In der Studie OUTCOMES traten am häufigsten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Systemorganklassen „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Herzerkrankungen“ auf. Diese waren in beiden Analysepopulationen (gesamt, mST) jeweils im Alirocumab-Arm seltener. In der Studie COMBO II waren schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der

Systemorganklasse „Herzerkrankungen“ am häufigsten. Ihre Ereignisrate war in der mST-Population häufiger als in der Gesamtpopulation. Zwischen den beiden Behandlungsarmen traten sie jedoch etwa gleich häufig auf.

#### 4.3.1.3.1.5.3 Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

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

#### Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

In den Studien OUTCOMES und COMBO II wurden alle permanenten Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen, analysiert.

Tabelle 4-44: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse in der Safety-Population

	Kontrolle <sup>a</sup>		Alirocumab <sup>b</sup>		Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup>		
	N	n (%)	N	(%)	OR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert	RR <sup>d</sup> [95 %-KI]; p-Wert	RD <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert
<i>OUTCOMES</i>							
gesamt	9443	324 (3,4)	9451	343 (3,6)	1,06 [0,91; 1,24]; 0,4606	1,06 [0,91; 1,23]; 0,4606	0,2 %-P. [-0,3; 0,7]; 0,4695
mST	4362	161 (3,7)	4410	155 (3,5)	0,95 [0,76; 1,19]; 0,6579	0,95 [0,77; 1,18]; 0,6579	-0,2 %-P. [-1,0; 0,6]; 0,6670
<i>COMBO II</i>							
gesamt	241	19 (7,9)	479	44 (9,2)	1,18 [0,67; 2,07]; 0,5600	1,17 [0,70; 1,95]; 0,5610	1,3 %-P. [-3,3; 5,9]; 0,5779
mST	140	13 (9,3)	262	27 (10,3)	1,12 [0,56; 2,25]; 0,7450	1,11 [0,59; 2,08]; 0,7455	1,0 %-P. [-5,6; 7,6]; 0,7622
<sup>a</sup> Kontrolle: OUTCOMES – Placebo + intensiviertere Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT; COMBO II – Ezetimib (10 mg q.d.) + Statin-basierte Hintergrundtherapie ± andere LMT <sup>b</sup> Alirocumab: OUTCOMES – Alirocumab + intensiviertere Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT; COMBO II – Alirocumab + Statin-basierte Hintergrundtherapie ± andere LMT Statistik: Angegeben sind die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit mindestens einem UE. Die Effektschätzer OR, RR und RD wurden anhand von Vierfeldertafeln ermittelt. Datensätze mit fehlenden Werten wurden von statistischen Analysen ausgeschlossen. <sup>c</sup> OR: Bestimmt nach der Methode von Wald unter Verwendung des SAS LOGISTIC-Verfahrens unter Verwendung von Daten aus zwei zu vergleichenden Behandlungen <sup>d</sup> RR: Erhoben mittels SAS FREQ-Prozedur <sup>e</sup> RD: Erhoben mittels Chi-Quadrat-Test KI: Konfidenzintervall; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; mST: Patienten mit maximaler bzw. maximal tolerierter Statin-Vortherapie; OR: Odds Ratio; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis im Beobachtungszeitraum; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio; %-P.: Prozentpunkte							

**Studie OUTCOMES**

In der Studie OUTCOMES lag in der Gesamtpopulation bei 3,6 % der Patienten im Alirocumab- und 3,4 % der Patienten im Vergleichsarm ein permanenter Therapieabbruch vor Studienende aufgrund unerwünschter Ereignisse vor (Tabelle 4-44). Das Risiko eines Abbruchs war unter Alirocumab-Behandlung um 6 % höher als in der Vergleichsgruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,06 [0,91; 1,23]; p=0,4606).

In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) lag bei 3,5 % der Patienten im Alirocumab- und 3,7 % im Vergleichsarm ein permanenter Therapieabbruch vor Studienende aufgrund eines unerwünschten Ereignisses vor (Tabelle 4-44). Das Risiko eines Abbruchs war unter Alirocumab-Behandlung um 5 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 0,95 [0,77; 1,18]; p=0,6579).

**Studie COMBO II**

In der Studie COMBO II lag in der Gesamtpopulation bei 9,2 % der Patienten im Alirocumab- und 7,9 % der Patienten im Vergleichsarm ein permanenter Therapieabbruch vor Studienende aufgrund unerwünschter Ereignisse vor (Tabelle 4-44). Das Risiko eines Abbruchs war unter Alirocumab-Behandlung um 17 % höher als in der Vergleichsgruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,17 [0,70; 1,95]; p=0,5610).

In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) lag bei 10,3 % der Patienten im Alirocumab- und 9,3 % der Patienten im Vergleichsarm ein permanenter Therapieabbruch vor Studienende aufgrund unerwünschter Ereignisse vor (Tabelle 4-44). Das Risiko Abbruchs unter Alirocumab-Behandlung war 11 % höher als in der Vergleichsgruppe. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,11 [0,59; 2,08]; p=0,7455).

**Differenzierung nach Systemorganklasse und präferierter Bezeichnung**

Die Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse der Studien OUTCOMES und COMBO II wurden differenziert nach MedDRA-Definition ausgewertet. Tabelle 4-45 und Tabelle 4-46 geben einen Überblick über die unerwünschten Ereignisse, die bis zum Auswertungszeitpunkt bei mindestens 0,2% der Studienpopulation der OUTCOMES und mindestens 1 % der Studienpopulation der COMBO II zu einem permanenten Therapieabbruch führten, klassifiziert nach Systemorganklassen und präferierten Bezeichnungen. Aufgrund der unterschiedlichen Größe der Studienpopulationen wurden hier unterschiedliche Schwellenwerte zur Darstellung gewählt.

**Studie OUTCOMES**

In der Studie OUTCOMES beendeten Patienten am häufigsten die Studienbehandlung aufgrund von UE der Systemorganklassen „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und

Knochenerkrankungen“ (insbesondere aufgrund von Myalgie) und „Erkrankungen des Nervensystems“ (Tabelle 4-45).

Unter Alirocumab brachen weniger Patienten unter anderem ihre Therapie aufgrund von UE der Systemorganklassen „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ als in der Vergleichsgruppe ab.

In den Systemorganklassen „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (insbesondere Reaktion an der Injektionsstelle), „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Leber- und Gallenerkrankungen“ gab unter anderem es hingegen mehr Therapieabbrüche aufgrund von UE im Alirocumab- als im Vergleichsarm.

Zwischen den beiden Analysepopulationen (gesamt, mST) war die Rate der Therapieabbrüche aufgrund von UE für die diversen Systemorganklassen vergleichbar.

### ***Studie COMBO II***

In der Studie COMBO II beendeten Patienten am häufigsten die Studienbehandlung aufgrund von UE der Systemorganklassen „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (insbesondere aufgrund von Myalgie oder Arthralgie), „Erkrankungen des Nervensystems“ sowie „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ ab (Tabelle 4-46).

Unter Alirocumab brachen im Vergleich zur Kontrollgruppe verhältnismäßig weniger Patienten ihre Therapie unter anderem aufgrund von UE der Systemorganklassen „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (insbesondere Arthralgie), „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, aber auch aufgrund von „Allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ ab.

Unter Alirocumab-Behandlung gab es in keiner Systemorganklasse, die bei mindestens  $\geq 1,0\%$  der Patienten eines Studienarms zum Therapieabbruch führte, eine höhere Ereignisrate unter Alirocumab als unter der Vergleichsintervention.

Die Anzahl der Therapieabbrüche aufgrund von UE differenziert nach Systemorganklassen war zudem zwischen der Gesamt- und der mST-Population vergleichbar.



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

Tabelle 4-45: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse in der Studie OUTCOMES differenziert nach SOC und PT

<i>OUTCOMES</i>	Gesamtpopulation		mST	
	Kontrolle <sup>a</sup>	Alirocumab <sup>b</sup>	Kontrolle <sup>a</sup>	Alirocumab <sup>b</sup>
N	9443	9451	4362	4410
<b>Systemorganklasse (SOC)</b> <b>Präferierte Bezeichnung (PT)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	324 (3,4)	343 (3,6)	161 (3,7)	155 (3,5)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	70 (0,7)	59 (0,6)	39 (0,9)	25 (0,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	38 (0,4)	43 (0,5)	22 (0,5)	20 (0,5)
Myalgie	15 (0,2)	17 (0,2)	10 (0,2)	5 (0,1)
Erkrankungen des Nervensystems	36 (0,4)	36 (0,4)	20 (0,5)	19 (0,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	25 (0,3)	40 (0,4)	14 (0,3)	20 (0,5)
Reaktion an der Injektionsstelle	2 (<0,1)	21 (0,2)	1 (<0,1)	10 (0,2)
Untersuchungen	34 (0,4)	32 (0,3)	14 (0,3)	18 (0,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	30 (0,3)	27 (0,3)	9 (0,2)	15 (0,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21 (0,2)	26 (0,3)	8 (0,2)	11 (0,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	21 (0,2)	12 (0,1)	9 (0,2)	5 (0,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	19 (0,2)	19 (0,2)	7 (0,2)	5 (0,1)
Psychiatrische Erkrankungen	16 (0,2)	20 (0,2)	8 (0,2)	6 (0,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	16 (0,2)	7 (<0,1)	5 (0,1)	5 (0,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	8 (<0,1)	17 (0,2)	3 (<0,1)	7(0,2)
<sup>a</sup> Kontrolle: OUTCOMES – Placebo + intensivierete Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT; <sup>b</sup> Alirocumab: OUTCOMES – Alirocumab + intensivierete Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT Dargestellt sind alle unerwünschten Ereignisse, die bei mindestens ≥ 0,2% der Patienten eines Studienarms zum Therapieabbruch führten. Die Differenzierung nach SOC und PT erfolgte gemäß MedDRA (Version 20.1). LMT: Lipidmodifizierende Therapie; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung ( <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ); mST: Patienten mit maximaler bzw. maximal tolerierter Statin-Vortherapie; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis im Beobachtungszeitraum; PT: Präferierte Bezeichnung ( <i>preferred term</i> ); SOC: Systemorganklasse ( <i>system organ class</i> )				

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

Tabelle 4-46: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse in der Studie COMBO II differenziert nach SOC und PT

<i>COMBO II</i>	Gesamtpopulation		mST	
	Kontrolle <sup>a</sup>	Alirocumab <sup>b</sup>	Kontrolle <sup>a</sup>	Alirocumab <sup>b</sup>
N	241	479	140	262
<b>Systemorganklasse (SOC)</b> <b>Präferierte Bezeichnung (PT)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	19 (7,9)	44 (9,2)	13 (9,3)	27 (10,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5(2,1)	8 (1,7)	4 (2,9)	4 (1,5)
Myalgie	2 (0,8)	3 (0,6)	2 (1,4)	1 (0,4)
Arthralgie	2 (0,8)	0 (0,0)	2 (1,4)	0
Erkrankungen des Nervensystems	4 (1,7)	8 (1,7)	1 (0,7)	7 (2,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3 (1,2)	2 (0,4)	3 (2,1)	2 (0,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (0,8)	4 (0,8)	2 (1,4)	4 (1,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (1,2)	5 (1,0)	3 (2,1)	1 (0,4)
Untersuchungen	2 (0,8)	4 (0,8)	2 (1,4)	3 (1,1)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (1,2)	5 (1,0)	2 (1,4)	2 (0,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (0,8)	5 (1,0)	1 (0,7)	2 (0,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (1,2)	0	2 (1,4)	0
<sup>a</sup> Kontrolle: COMBO II – Ezetimib (10 mg q.d.) + Statin-basierte Hintergrundtherapie ± andere LMT <sup>b</sup> Alirocumab: COMBO II – Alirocumab + Statin-basierte Hintergrundtherapie ± andere LMT Dargestellt sind alle unerwünschten Ereignisse, die bei mindestens $\geq 1,0\%$ der Patienten eines Studienarms zum Therapieabbruch führten. Die Differenzierung nach SOC und PT erfolgte gemäß MedDRA (Version 20.1). LMT: Lipidmodifizierende Therapie; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung ( <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ); mST: Patienten mit maximaler bzw. maximal tolerierter Statin-Vortherapie; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis im Beobachtungszeitraum; PT: Präferierte Bezeichnung ( <i>preferred term</i> ); SOC: Systemorganklasse ( <i>system organ class</i> )				

**Allgemeine Zusammenfassung: Endpunktkategorie Sicherheit – Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse**

In den Studien OUTCOMES und COMBO II kam es im Alirocumab-Arm verhältnismäßig zu mehr permanenten Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse als in der Vergleichsgruppe.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die in beiden Studien zu einem Therapieabbruch führten, waren den Systemorganklassen „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (insbesondere Myalgie) und „Erkrankungen des Nervensystems“ zugeordnet.

In der Studie COMBO II war die Gesamtrate an Therapieabbrüchen aufgrund eines UE im Vergleich mehr als doppelt so hoch wie in der Studie OUTCOMES.

Innerhalb der Studien war die Anzahl der Therapieabbrüche aufgrund von UE differenziert nach Systemorganklassen zwischen Gesamt- und der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vorthherapie) jeweils vergleichbar.

#### 4.3.1.3.1.5.4 Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge

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

#### Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit Todesfolge

In den Studien OUTCOMES und COMBO II wurden alle unerwünschten Ereignisse, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Studienbehandlung standen und zum Tode führten, analysiert.

Tabelle 4-47: Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge in der Safety-Population

	Kontrolle <sup>a</sup>		Alirocumab <sup>b</sup>		Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup>		
	N	n (%)	N	(%)	OR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert	RR <sup>d</sup> [95 %-KI]; p-Wert	RD <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert
<i>OUTCOMES</i>							
Gesamt	9443	222 (2,4)	9451	181 (1,9)	0,81 [0,67; 0,99]; 0,0385	0,81 [0,67; 0,99]; 0,0385	-0,4 %-P. [-0,9; -0,0]; 0,0432
mST	4362	91 (2,1)	4410	71 (1,6)	0,77 [0,56; 1,05]; 0,0986	0,77 [0,57; 1,05]; 0,0986	-0,5 [-1,1; 0,1]; 0,1116
<i>COMBO II</i>							
Gesamt	241	6 (2,5)	479	6 (1,3)	0,50 [0,16; 1,56]; 0,2301	0,50 [0,16; 1,54]; 0,2297	-1,2 %-P. [-3,8; 1,3]; 0,3354
mST	140	3 (2,1)	262	5 (1,9)	0,89 [0,21; 3,77]; 0,8727	0,89 [0,22; 3,67]; 0,8726	-0,2 [-4,2; 2,8]; 0,8969 <sup>f</sup>
<sup>a</sup> Kontrolle: OUTCOMES – Placebo + intensiviertere Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT; COMBO II – Ezetimib (10 mg q.d.) + Statin-basierte Hintergrundtherapie ± andere LMT <sup>b</sup> Alirocumab: OUTCOMES – Alirocumab + intensiviertere Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT; COMBO II – Alirocumab + Statin-basierte Hintergrundtherapie ± andere LMT Statistik: Angegeben sind die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit mindestens einem UE. Die Effektschätzer OR, RR und RD wurden anhand von Vierfeldertafeln ermittelt. Datensätze mit fehlenden Werten wurden von statistischen Analysen ausgeschlossen. <sup>c</sup> OR: Bestimmt nach der Methode von Wald unter Verwendung des SAS LOGISTIC-Verfahrens unter Verwendung von Daten aus zwei zu vergleichenden Behandlungen <sup>d</sup> RR: Erhoben mittels SAS FREQ-Prozedur <sup>e</sup> RD: Erhoben mittels Chi-Quadrat-Test <sup>f</sup> Bei zu geringen Ereignisraten wurden KI und p-Wert der RD erhoben mittels exaktem Binomialtest für Anteilswerte mit exakten Konfidenzgrenzen KI: Konfidenzintervall; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; mST: Patienten mit maximaler bzw. maximal tolerierter Statin-Vortherapie; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis im Beobachtungszeitraum; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio; %-P.: Prozentpunkte							

#### Studie OUTCOMES

In der Studie OUTCOMES trat in der Gesamtpopulation bei 1,9 % der Patienten im Alirocumab- und 2,4 % der Patienten im Vergleichsarm ein unerwünschtes Ereignis mit Todesfolge auf (Tabelle 4-47). Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit Todesfolge

war in der Alirocumabgruppe 19 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,81 [0,67; 0,99];  $p=0,0385$ ).

In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) trat bei 1,6 % der Patienten im Behandlungs- und 2,1 % im Kontrollarm mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit Todesfolge auf (Tabelle 4-47). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 23 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 0,77 [0,57; 1,05];  $p=0,0986$ ).

In der Studie OUTCOMES wurden kardiovaskuläre Todesfälle einschließlich KHK-bedingter Tod im Rahmen der Wirksamkeit und nicht als unerwünschtes Ereignis erhoben. Konnte die Todesursache nicht festgestellt werden, musste "plötzlichen Tod" oder "unbestimmte Todesursache" vom Prüfarzt sowohl als Wirksamkeitsereignis („Tod jeglicher Ursache“) als auch als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) gemeldet werden. Aufgrund dieser Operationalisierung sind in der Studie OUTCOMES im Rahmen der Mortalitätsanalysen mehr Todesfälle zu verzeichnen als unter dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge“ im Rahmen der Sicherheit.

### **Studie COMBO II**

In der Studie COMBO II trat in der Gesamtpopulation bei 1,3 % der Patienten im Alirocumab- und 2,5 % der Patienten im Vergleichsarm ein unerwünschtes Ereignis mit Todesfolge auf (Tabelle 4-47). Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit Todesfolge war in der Alirocumabgruppe 50 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 0,50 [0,16; 1,54];  $p=0,2297$ ).

In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) trat bei 1,9 % der Patienten im Behandlungs- und 2,1 % im Kontrollarm ein unerwünschtes Ereignis mit Todesfolge auf (Tabelle 4-47). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war hier um 11 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 0,89 [0,22; 3,67];  $p=0,8726$ ).

### **Allgemeine Zusammenfassung: Endpunktkategorie Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge**

In den Studien OUTCOMES und COMBO II war die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Tode führten unter Alirocumab-Behandlung in beiden Analysepopulationen (gesamt, mST) jeweils geringer als unter der Vergleichsbehandlung. In der Studie OUTCOMES war dieser Unterschied in der Gesamtpopulation statistisch signifikant.

Die Ereignisraten innerhalb eines Behandlungsarms waren sowohl zwischen den Studien als auch zwischen den Analysepopulationen (Gesamt-, mST-Population) innerhalb einer Studie vergleichbar.

**4.3.1.3.1.5.5 Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)**

Stellen Sie die Ergebnisse für die folgend aufgeführten Endpunkte für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

In den Studien OUTCOMES und COMBO II wurden unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) analysiert, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Studienbehandlung standen. Die Ergebnisse sind deskriptiv in Tabelle 4-48 und Tabelle 4-49 dargestellt.

Tabelle 4-48: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse in der Safety-Population der Studie OUTCOMES

	Kontrolle <sup>a</sup>		Alirocumab <sup>b</sup>		Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup>		
	N	n (%)	N	(%)	OR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert	RR <sup>d</sup> [95 %-KI]; p-Wert	RD <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert
Allergische Ereignisse n (%) <sup>h</sup>							
Gesamt	9443	736 (7,8)	9451	748 (7,9)	1,02 [0,91; 1,13]; 0,7585	1,02 [0,92; 1,12]; 0,7585	0,1 %-P. [-0,7; 0,9]; 0,7616
mST	4362	316 (7,2)	4410	354 (8,0)	1,12 [0,95; 1,31]; 0,1677	1,11 [0,96; 1,28]; 0,1678	0,8 %-P. [-0,4; 1,9]; 0,1761
Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle n (%)							
Gesamt	9443	203 (2,1)	9451	360 (3,8)	1,80 [1,51; 2,15]; <0,0001	1,77 [1,50; 2,15]; <0,0001	1,7 %-P. [1,2; 2,2]; <0,0001
mST	4362	109 (2,5)	4410	185 (4,2)	1,71 [1,34; 2,17]; <0,0001	1,68 [1,33; 2,12]; <0,0001	1,7 %-P. [0,9; 2,5]; <0,0001
ALT ≥ 3 ULN oder ALT ≥ 2 x Baselinewert (wenn ALT zu Baseline ≥ ULN) n (%)							
Gesamt	9443	234 (2,5)	9451	221 (2,4)	0,94 [0,78; 1,13]; 0,5162	0,94 [0,79; 1,13]; 0,5162	-0,1 %-P. [-0,6; 0,3]; 0,5261
mST	4362	118 (2,7)	4410	104 (2,4)	0,87 [0,66; 1,13]; 0,2897	0,87 [0,66; 1,13]; 0,2897	-0,4 [-1,0; 0,3] 0,3060;
Hämolytische Anämie n (%)							
Gesamt	9443	1 (<0,1)	9451	3 (<0,1)	3,00 [0,31; 28,82]; 0,3417	3,00 [0,31; 28,81]; 0,3417	0,0 %-P. [0,0; 0,1]; 0,5302 <sup>f</sup>
mST	4362	0 (0)	4410	1 (<0,1)	7,31 [0,15; 368,38]; 0,3200	>9999 [NC]; NC	0,0 [-0,1; 0,1]; 0,5082 <sup>f</sup>
Neurologische Ereignisse n (%)							
Gesamt	9443	420 (4,4)	9451	375 (4,0)	0,89 [0,77; 1,02]; 0,1006	0,89 [0,78; 1,02]; 0,1006	-0,5 %-P. [-1,1; 0,1]; 0,1006
mST	4362	196 (4,5)	4410	175 (4,0)	0,88 [0,71; 1,08]; 0,2221	0,88 [0,72; 1,08]; 0,2221	-5 %-P. [-1,4; 0,3]; 0,2343
Neurokognitive Störungen n (%)							
Gesamt	9443	167 (1,8)	9451	143 (1,5)	0,85 [0,68; 1,07]; 0,1674	0,86 [0,69; 1,07]; 0,1674	-0,3 %-P. [-0,6; 0,1]; 0,1794
mST	4362	85 (1,9)	4410	72 (1,6)	0,84 [0,61; 1,14]; 0,2650	0,84 [0,61; 1,14]; 0,2650	-0,3 %-P. [-0,9; 0,3]; 0,2839

Leberfunktionsstörungen n (%)							
Gesamt	9443	534 (5,7)	9451	500 (5,3)	0,93 [0,82; 1,06]; 0,2708	0,94 [0,83; 1,05]; 0,2708	-0,4 %-P. [-1,0; 0,3]; 0,2784
mST	4362	278 (6,4)	4410	245 (5,6)	0,86 [0,72; 1,03]; 0,1061	0,87 [0,74; 1,03]; 0,1062	-0,8 %-P. [-1,8; 0,2]; 0,1140
Diabetes mellitus oder diabetische Komplikationen n (%)							
Gesamt	9443	924 (9,8)	9451	820 (8,7)	0,88 [0,79; 0,97]; 0,0085	0,89 [0,81; 0,97]; 0,0085	-1,1 %-P. [-1,9; -0,3]; 0,0093
mST	4362	424 (9,7)	4410	366 (8,3)	0,84 [0,73; 0,97]; 0,0202	0,85 [0,75; 0,98]; 0,0203	-1,4 %-P. [-2,6; -0,2]; 0,0226
Neuer Diabetes mellitus n (%)							
Gesamt	9443	721 (7,6)	9451	642 (6,8)	0,88 [0,79; 0,98]; 0,0253	0,89 [0,80; 0,99]; 0,0253	-0,8 %-P. [-1,6; -0,1]; 0,0274
mST	4362	336 (7,7)	4410	277 (6,3)	0,80 [0,68; 0,95]; 0,0091	0,82 [0,70; 0,95]; 0,0092	-1,4 %-P. [-2,5; -0,3]; 0,0106
Katarakt n (%)							
Gesamt	9443	134 (1,4)	9451	120 (1,3)	0,89 [0,70; 1,14]; 0,3731	0,89 [0,70; 1,14]; 0,3731	-0,1 %-P. [-0,5; 0,2]; 0,3879
mST	4362	55 (1,3)	4410	57 (1,3)	1,03 [0,71; 1,49]; 0,8951	1,03 [0,71; 1,48]; 0,8951	0,0 %-P. [-0,5; 0,5]; 0,8999
Ophthalmische Ereignisse n (%) <sup>§</sup>							
<sup>a</sup> Kontrolle: OUTCOMES – Placebo + intensivierete Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT <sup>b</sup> Alirocumab: OUTCOMES – Alirocumab + intensivierete Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT Statistik: Angegeben sind die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit mindestens einem UE. Die Effektschätzer OR, RR und RD wurden anhand von Vierfeldertafeln ermittelt. Datensätze mit fehlenden Werten wurden von statistischen Analysen ausgeschlossen. <sup>c</sup> OR: Bestimmt nach der Methode von Wald unter Verwendung des SAS LOGISTIC-Verfahrens unter Verwendung von Daten aus zwei zu vergleichenden Behandlungen <sup>d</sup> RR: Erhoben mittels SAS FREQ-Prozedur <sup>e</sup> RD: Erhoben mittels Chi-Quadrat-Test <sup>f</sup> Bei zu geringen Ereignisraten wurden KI und p-Wert der RD mittels exaktem Binomialtest für Anteilswerte mit exakten Konfidenzgrenzen erhoben <sup>§</sup> Kein definiertes UESI in der Studie OUTCOMES <sup>h</sup> Keine einheitliche Operationalisierung zwischen den Studien OUTCOMES und COMBO II (siehe Tabelle 4-35) ALT: Alanin-Aminotransferase; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; mST: Patienten mit maximaler bzw. maximal tolerierter Statin-Vortherapie; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis im Beobachtungszeitraum; %-P.: Prozentpunkte; ULN: Obere Normwertgrenze ( <i>upper limit normal</i> )							

Tabelle 4-49: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse in der Safety-Population der Studie COMBO II

	Kontrolle <sup>a</sup>		Alirocumab <sup>b</sup>		Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup>		
	N	n (%)	N	(%)	OR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert	RR <sup>d</sup> [95 %-KI]; p-Wert	RD <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert
Allergische Ereignisse n (%) <sup>h</sup>							
Gesamt	241	17 (7,1)	479	38 (7,9)	1,14 [0,63; 2,06] 0,6753	1,12 [0,65; 1,95] 0,6758	0,9 %-P. [-3,5; 5,2] 0,6920
mST	140	10 (7,1)	262	22 (8,4)	1,19 [0,55; 2,59] 0,6584	1,18 [0,57; 2,41] 0,6592	1,3 %-P. [-4,7; 7,2] 0,6809
Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle n (%)							
Gesamt	241	3 (1,2)	479	13 (2,7)	2,21 [0,62; 7,84] 0,2184	2,18 [0,63; 7,58] 0,2201	1,5 %-P. [-1,0; 3,6] 0,2215 <sup>f</sup>
mST	140	2 (1,4)	262	9 (3,4)	2,45 [0,52; 11,52] 0,2550	2,40 [0,53; 10,98] 0,2574	2,0 %-P. [-1,8; 5,3] 0,2542 <sup>f</sup>
ALT ≥ 3 ULN oder ALT ≥ 2 x Baselinewert (wenn ALT zu Baseline ≥ ULN) n (%)							
Gesamt	241	3 (1,3)	479	12 (2,6)	2,07 [0,58; 7,41] 0,2634	2,04 [0,58; 7,17] 0,2649	1,3 %-P. [-1,2; 3,4] 0,2767 <sup>f</sup>
mST	140	3 (2,2)	262	10 (3,9)	1,82 [0,49; 6,73] 0,3689	1,79 [0,50; 6,39] 0,3708	1,7 %-P. [-2,5; 5,2] 0,4514 <sup>f</sup>
Hämolytische Anämie							
Gesamt	241	0 (0)	479	0 (0)	-	-	-
mST	140	0 (0)	262	0 (0)	-	-	-
Neurologische Ereignisse n (%)							
Gesamt	241	11 (4,6)	479	19 (4,0)	0,86 [0,40; 1,85] 0,7051	0,87 [0,42; 1,80] 0,7048	-0,6 %-P. [-4,1; 2,9] 0,7359
mST	140	9 (6,4)	262	11 (4,2)	0,64 [0,26; 1,58] 0,3307	0,65 [0,28; 1,54] 0,3297	-2,2 %-P. [-7,5; 3,1] 0,4079
Neurokognitive Störungen n (%)							
Gesamt	241	5 (2,1)	479	6 (1,3)	0,60 [0,18; 1,98] 0,4010	0,60 [0,19; 1,96] 0,4006	-0,8 %-P. [-3,2; 1,5] 0,4964
mST	140	2 (1,4)	262	5 (1,9)	1,34 [0,26; 7,01] 0,7271	1,34 [0,26; 6,80] 0,7272	0,5 %-P. [-3,2; 3,3] 0,8538 <sup>f</sup>
Leberfunktionsstörungen n (%)							
Gesamt	241	11 (4,6)	479	19 (4,0)	0,86 [0,40; 1,85] 0,7051	0,87 [0,42; 1,80] 0,7048	-0,6 %-P. [-4,1; 2,9] 0,7359
mST	140	9 (6,4)	262	15 (5,7)	0,88 [0,38; 2,07] 0,7768	0,89 [0,40; 1,98] 0,7766	-0,7 %-P. [-6,2; 4,8] 0,8017
Diabetes mellitus oder diabetische Komplikationen n (%)							
Gesamt	241	19 (7,9)	479	35 (7,3)	0,92 [0,52; 1,65] 0,7816	0,93 [0,54; 1,59] 0,7814	-0,6 %-P. [-5,0; 3,9] 0,7988
mST	140	11 (7,9)	262	15 (5,7)	0,71 [0,32; 1,60] 0,4093	0,73 [0,34; 1,54] 0,4084	-2,1 %-P. [-8,0; 3,7] 0,4727
Neuer Diabetes mellitus <sup>g</sup>							
Katarakt n (%) <sup>g</sup>							



Ophthalmische Ereignisse n (%)							
Gesamt	241	4 (1,7)	479	9 (1,9)	1,13 [0,35; 3,72] 0,8350	1,13 [0,35; 3,64] 0,8351	0,2 %-P. [-2,4; 2,2] 0,9243 <sup>f</sup>
mST	140	2 (1,4)	262	6 (2,3)	1,62 [0,32; 8,12] 0,5593	1,60 [0,33; 7,84] 0,5600	0,9 %-P. [-2,9; 3,8] 0,759 <sup>f</sup>

<sup>a</sup> Kontrolle:  
COMBO II – Ezetimib (10 mg q.d.) + Statin-basierte Hintergrundtherapie ± andere LMT

<sup>b</sup> Alirocumab:  
COMBO II – Alirocumab + Statin-basierte Hintergrundtherapie ± andere LMT

Statistik:  
Angegeben sind die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit mindestens einem UE. Die Effektschätzer OR, RR und RD wurden anhand von Vierfeldertafeln ermittelt. Datensätze mit fehlenden Werten wurden von statistischen Analysen ausgeschlossen.

<sup>c</sup> OR: Bestimmt nach der Methode von Wald unter Verwendung des SAS LOGISTIC-Verfahrens unter Verwendung von Daten aus zwei zu vergleichenden Behandlungen

<sup>d</sup> RR: Erhoben mittels SAS FREQ-Prozedur

<sup>e</sup> RD: Erhoben mittels Chi-Quadrat-Test

<sup>f</sup> Bei zu geringen Ereignisraten wurden KI und p-Wert der RD mittels exaktem Binomialtest für Anteilswerte mit exakten Konfidenzgrenzen erhoben

<sup>g</sup> Kein definiertes UESI in der Studie COMBO II

<sup>h</sup> Keine einheitliche Operationalisierung zwischen den Studien OUTCOMES und COMBO II (siehe Tabelle 4-35)

ALT: Alanin-Aminotransferase; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; mST: Patienten mit maximaler bzw. maximal tolerierter Statin-Vortherapie; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis im Beobachtungszeitraum; NC:nicht berechenbar; ULN: Obere Normwertgrenze (*upper limit normal*)

### Studie OUTCOMES

In der Studie OUTCOMES traten vor allem Ereignisse des UESI „Neuer Diabetes mellitus“, „Diabetes mellitus oder diabetische Komplikationen“ sowie „Allergische Ereignisse“ und „Leberfunktionsstörungen“ auf (Tabelle 4-48).

Unter Alirocumab-Behandlung traten sowohl in der Gesamt- als auch in der mST-Population weniger Ereignisse in den UESI „Neuer Diabetes mellitus“, „Diabetes mellitus oder diabetische Komplikationen“, „Leberfunktionsstörungen“ und „ALT  $\geq 3$  ULN oder ALT  $\geq 2 \times$  Baselinewert (wenn ALT zu Baseline  $\geq$ ULN)“, „Neurologische Ereignisse“ und „Neurokognitiven Störungen“ auf.

In den UESI „Neuer Diabetes mellitus“ (RR [95 %-KI]: Gesamt: 0,89 [0,80; 0,99]; p=0,0253 / mST: 0,82 [0,70; 0,95]; p=0,0092) und „Diabetes mellitus oder diabetische Komplikationen“ (RR [95 %-KI]: Gesamt: 0,89 [0,81; 0,97]; p=0,0085/ mST: 0,85 [0,75; 0,98]; p=0,0203) war dieser numerische Unterschied sowohl für die Gesamt- als auch für die mST-Population statistisch signifikant. Häufiger als in der Vergleichsgruppe traten unter Alirocumab nur UE der Gruppe „Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle“ auf. Der Unterschied ist in beiden Analysegruppen statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: Gesamt: 1,77 [1,50; 2,15]; p<0,0001 / 1,68 [1,33; 2,12]; p<0,0001).

Trotz eines Verlustes statistischer Power, durch die Auswertung der Teilpopulation der Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie (mST), welche 46,4 % der Patienten der Gesamtpopulation umfasst, konnten die vorliegenden mST-Daten die Auswertungen der

Gesamtpopulation stützen. Es zeigt sich somit auch in der Erhebung der UESI, dass die Einschränkung der Patientenpopulation auf die mST-Population keine Auswirkungen auf die Studienergebnisse hat und die Ergebnisse der mST-Population auf die Gesamtpopulation übertragbar sind.

### **Studie COMBO II**

In der Studie COMBO II traten am häufigsten UESI der Kategorien „Allergische Ereignisse“ und „Diabetes mellitus oder diabetische Komplikationen“ sowie „Neurologische Ereignisse“, und „Leberfunktionsstörungen“ auf (siehe Tabelle 4-49).

Unter Alirocumab-Behandlung traten sowohl in der Gesamt- als auch in der mST-Population weniger Ereignisse in den UESI „Leberfunktionsstörungen“, „Neurologische Ereignisse“, „Neurokognitiven Störungen“ und „Diabetes mellitus oder diabetische Komplikationen“ auf. Häufiger waren unter anderem UESI der Gruppe „Allergische Ereignisse“, „Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle“, „ALT  $\geq 3$  ULN oder ALT  $\geq 2$  x Baselinewert (wenn ALT zu Baseline  $\geq$  ULN)“ und „Ophthalmische Ereignisse“. Die numerischen Unterschiede waren jedoch für kein UESI der Studie COMBO II statistisch signifikant.

Im Vergleich der UESI zwischen den Analysepopulationen zeigte sich, dass unabhängig vom Behandlungsarm in der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) verhältnismäßig häufiger UE der Gruppen „Neurologische Ereignisse“, „ALT  $\geq 3$  ULN oder ALT  $\geq 2$  x Baselinewert (wenn ALT zu Baseline  $\geq$  ULN)“ und „Leberfunktionsstörungen“ auftraten als in der Gesamtpopulation. Diese sind mögliche Nebenwirkungen der Hochdosis-Statintherapie.

### **Allgemeine Zusammenfassung: Endpunktkategorie Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse“**

In den Studien OUTCOMES und COMBO II traten am häufigsten UESI der Gruppen „Allergische Ereignisse“ und „Diabetes mellitus oder diabetische Komplikationen“ sowie „Leberfunktionsstörungen“ auf. Ein statistisch signifikanter Vorteil für Alirocumab lag in der Studie OUTCOMES in der Vermeidung von UESI der Gruppen „Neuer Diabetes mellitus“ und „Diabetes mellitus oder diabetische Komplikationen“ gegenüber der Vergleichsgruppe sowohl für die Gesamt- als auch für die mST-Population vor. Ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Alirocumab lag in der Studie OUTCOMES bei „Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle“ sowohl für die Gesamt- als auch für die mST-Population vor. In der Studie COMBO II zeigte sich hingegen in diesem UESI ein numerischer Vorteil für Alirocumab gegenüber der Vergleichsintervention. Abweichende Ergebnisse zwischen den beiden Studien können insbesondere auf den großen Unterschieden im Studiendesign sowie der Größe der eingeschlossenen Patientenzahl begründet sein. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich des Auftretens von UESI lagen in der Studie COMBO II nicht vor.

**4.3.1.3.1.5.6 Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse**

Stellen Sie die Ergebnisse für die folgend aufgeführten Endpunkte für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

In der Studie COMBO II wurden unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse in der Kategorie Sicherheit und nicht im Rahmen der Morbidität ausgewertet.

Tabelle 4-50: Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse in der Safety-Population

	Kontrolle <sup>a</sup>		Alirocumab <sup>b</sup>		Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup>			p-Wert <sup>g</sup>
	N	n (%)	N	(%)	OR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert	RR <sup>d</sup> [95 %-KI]; p-Wert	RD <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert	
<b>COMBO II</b>								
<b>Gesamtrate unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse</b>								
Gesamt	241	13 (5,4)	479	31 (6,5)	1,21 [0,62; 2,36]; 0,5695	1,20 [0,64; 2,25]; 0,5703	1,1 %-P. [-2,8; 5,0]; 0,5896	0,5692
mST	140	8 (5,7)	262	20 (7,6)	1,36 [0,58; 3,18]; 0,4731	1,34 [0,60; 2,95]; 0,4746	1,9 %-P. [-3,6; 7,5]; 0,4987	0,4720
<b>KHK-bedingter Tod</b>								
Gesamt	241	2 (0,8)	479	4 (0,8)	1,01 [0,18; 5,53]; 0,9942	1,01 [0,19; 5,46]; 0,9942	0,0 %-P. [-2,1; 1,5]; 1,000 <sup>f</sup>	0,9942
mST	140	0 (0,0)	262	3 (1,1)	4,67 [0,4; 50,6] 0,2043	>9999 [NC] NC	1,1 %-P. [-1,5; 3,4]; 0,2526 <sup>f</sup>	0,2043
<b>Nicht-tödlicher Myokardinfarkt</b>								
Gesamt	241	5 (2,1)	479	16 (3,3)	1,63 [0,59; 4,51]; 0,3454	1,61 [0,60; 4,34]; 0,3468	1,3 %-P. [-1,5; 4,0]; 0,3628	0,3413
mST	140	3 (2,1)	262	9 (3,4)	1,62 [0,43; 6,10]; 0,4723	1,60 [0,44; 5,83]; 0,4735	1,3 %-P. [-2,9; 4,7]; 0,7449 <sup>f</sup>	0,4688
<b>Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)</b>								
Gesamt	241	1 (0,4)	479	2 (0,4)	1,01 [0,09; 11,15]; 0,9959	1,01 [0,09; 11,04]; 0,9959	0,0 %-P. [-1,8; 1,2]; 1,000 <sup>f</sup>	0,9959
mST	140	0 (0,0)	262	1 (0,4)	4,64 [0,1; 283,8] 0,4648	>9999 [NC] NC	0,4 %-P. [-2,2; 2,3]; 0,7449 <sup>f</sup>	0,4648
<b>Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris</b>								
Gesamt	241	1 (0,4)	479	1 (0,2)	0,50 [0,03; 8,06 ]; 0,6267	0,50 [0,03; 8,01]; 0,6266	-0,2 %-P. [-2,0; 0,9]; 0,7056 <sup>f</sup>	0,6201
mST	140	1 (0,7)	262	1 (0,4)	0,53 [0,03; 8,58]; 0,6568	0,53 [0,03; 8,48]; 0,6568	-0,3 %-P. [-3,4; 1,6]; 0,7333 <sup>f</sup>	0,6520
<b>Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz</b>								
Gesamt	241	2 (0,8)	479	2 (0,4)	0,50 [0,07; 3,58]; 0,4909	0,50 [0,07; 3,55]; 0,4908	-0,4 %-P. [-2,5; 0,9]; 0,5248 <sup>f</sup>	0,4827
mST	140	2 (1,4)	262	1 (0,4)	0,26 [0,02; 2,94]; 0,2791	0,27 [0,02; 2,92]; 0,2794	-1,0 %-P. [-4,6; 1,0]; 0,40 <sup>f</sup>	0,2458

Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung								
Gesamt	241	7 (2,9)	479	21 (4,4)	1,53 [0,64; 3,66]; 0,3359	1,51 [0,65; 3,50]; 0,3375	1,5 %-P. [-1,6; 4,6]; 0,3519	0,3329
mST	140	6 (4,3)	262	15 (5,7)	1,36 [0,51; 3,58]; 0,5382	1,34 [0,53; 3,37]; 0,5391	1,4 %-P. [-3,5; 6,4]; 0,5668	0,5371

<sup>a</sup>Kontrolle: COMBO II – Ezetimib (10 mg q.d.) + Statin-basierte Hintergrundtherapie ± andere LMT  
<sup>b</sup>Alirocumab: COMBO II – Alirocumab + Statin-basierte Hintergrundtherapie ± andere LMT

Statistik:  
 Angegeben sind die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit mindestens einem UE. Die Effektschätzer OR, RR und RD wurden anhand von Vierfeldertafeln ermittelt. Datensätze mit fehlenden Werten wurden von statistischen Analysen ausgeschlossen.

<sup>c</sup>OR: Bestimmt nach der Methode von Wald unter Verwendung des SAS LOGISTIC-Verfahrens unter Verwendung von Daten aus zwei zu vergleichenden Behandlungen. Lagen nur in einem Behandlungsarm Ereignisse vor, wurden Peto Odds Ratios berechnet.

<sup>d</sup>RR: Erhoben mittels SAS FREQ-Prozedur

<sup>e</sup>RD: Erhoben mittels Chi-Quadrat-Test

<sup>f</sup>Bei zu geringen Ereignisraten wurden KI und p-Wert der RD erhoben mittels exaktem Binomialtest für Anteilswerte mit exakten Konfidenzgrenzen

<sup>g</sup>basierend auf Cochran–Mantel–Haenszel-Test

KHK: Koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; mST: Patienten mit maximaler bzw. maximal tolerierter Statin-Vortherapie; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis im Beobachtungszeitraum; NC: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio; %-P.: Prozentpunkte

### Gesamtrate unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse

In der Gesamtpopulation erlitten während der Behandlungsphase 6,5 % der Patienten im Alirocumab- und 5,4 % im Vergleichsarm ein unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (Tabelle 4-50). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 20 % höher als unter der Vergleichsintervention. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,20 [0,64; 2,25]; p=0,5692).

In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) erlitten 7,6 % der Patienten im Alirocumab- und 5,7% im Vergleichsarm ein unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (Tabelle 4-50). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 34 % höher als unter der Vergleichsintervention. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,34 [0,60; 2,95]; p=0,4720).

### KHK-bedingter Tod

In der Gesamtpopulation verstarben während der Behandlungsphase 0,8 % der in beiden Behandlungsarmen aufgrund einer koronaren Herzkrankheit (Tabelle 4-50). Das Risiko für einen KHK-bedingten Tod war unter Alirocumab um 1 % höher als unter der Vergleichsintervention. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,01 [0,19; 5,46]; p=0,9942).

In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) verstarben 1,1 % der Patienten im Alirocumab- und kein Patient im Vergleichsarm aufgrund einer

koronaren Herzkrankheit (Tabelle 4-50). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant (Peto Odds Ratio [95 %-KI]: 4,67 [0,4; 50,6]; p=0,2043).

### **Nicht-tödlicher Myokardinfarkt**

In der Gesamtpopulation erlitten während der Behandlungsphase 3,3 % der Patienten im Alirocumab- und 2,1 % im Vergleichsarm einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt (Tabelle 4-50). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 61 % höher als unter der Vergleichsintervention. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,61 [0,60; 4,34]; p=0,3413).

In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) erlitten 3,4 % der Patienten im Alirocumab- und 2,1 % der Patienten im Vergleichsarm einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt (Tabelle 4-50). Das Risiko eines Ereignisses war unter Alirocumab-Behandlung um 60 % höher als unter der Vergleichsintervention. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,60 [0,44; 5,83]; p=0,4688).

### **Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)**

In der Gesamtpopulation erlitten während der Behandlungsphase 0,4 % der Patienten in beiden Behandlungsarmen einen ischämischen Schlaganfall (Tabelle 4-50). Das Risiko eines Ereignisses war unter Alirocumab-Behandlung um 1 % höher als unter der Vergleichsintervention. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,01 [0,09; 11,04]; p=0,9959).

In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) erlitt ein Patient im Alirocumab- und kein Patient im Vergleichsarm einen ischämischen Schlaganfall (Tabelle 4-50). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant (Peto Odds Ratio [95 %-KI]: 4,64 [0,1; 283,8]; p=0,4648).

### **Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris**

In der Gesamtpopulation wurden während der Behandlungsphase 0,2 % der Patienten im Alirocumab- und 0,4 % im Vergleichsarm aufgrund einer instabilen Angina pectoris hospitalisiert (Tabelle 4-50). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 50 % geringer als unter der Vergleichsintervention. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 0,50 [0,03; 8,01]; p=0,6201).

In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) wurden während der Behandlungsphase 0,4 % der Patienten im Alirocumab- und 0,7 % im Vergleichsarm aufgrund einer instabilen Angina pectoris hospitalisiert (Tabelle 4-50). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 47 % geringer als unter der Vergleichsintervention. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 0,53 [0,03; 8,48]; p=0,6520).

**Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz**

In der Gesamtpopulation wurden während der Behandlungsphase 0,4 % der Patienten im Alirocumab- und 0,8 % im Vergleichsarm aufgrund einer Herzinsuffizienz hospitalisiert (Tabelle 4-50). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 50 % geringer als unter der Vergleichsintervention. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 0,50 [0,07; 3,55]; p=0,4827).

In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) wurden während der Behandlungsphase 0,4 % der Patienten im Alirocumab- und 1,4 % im Vergleichsarm aufgrund einer Herzinsuffizienz hospitalisiert (Tabelle 4-50). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 73 % geringer als unter der Vergleichsintervention. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 0,27 [0,02; 2,29]; p=0,2458).

**Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung**

In der Studie COMBO II erfolgte in der Gesamtpopulation bei 4,4 % der Patienten im Interventions- und 2,9 % der Patienten im Kontrollarm eine Ischämie-bedingte Revaskularisierung (Tabelle 4-50). Das Risiko war in der Interventionsgruppe 51 % höher als in der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,51 [0,65; 3,50]; p=0,3329).

In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) erfolgte bei 5,7 % der Patienten im Behandlungs- und 4,3 % im Kontrollarm eine Ischämie-bedingte Revaskularisierung (Tabelle 4-50). Das Risiko war unter Alirocumab-Behandlung um 34 % größer als in der Vergleichsgruppe. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,34 [0,53; 3,37]; p=0,5371).

**Allgemeine Zusammenfassung: Endpunktkategorie Sicherheit – Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse**

In der Studie COMBO II zeigten sich in keinem der analysierten kardiovaskulären Sicherheitsendpunkte statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, weder in der Gesamt- noch in der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie). Die Ereignisanzahl in der Behandlungsphase war gering. Am häufigsten traten Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung und nicht-tödliche Myokardinfarkte auf. Diese waren in der Gesamt- und in der mST-Population jeweils numerisch häufiger unter Alirocumab-Behandlung als unter der Vergleichsintervention.

In der Studie COMBO II wurden unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse in der Kategorie Sicherheit und nicht im Rahmen der Morbidität ausgewertet. Die Studie hatte das Hauptziel, den Effekt von Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib hinsichtlich der Veränderung der LDL-C-Konzentration im Blut zu untersuchen. Die Studie war nicht auf die Erhebung der kardiovaskulären Sicherheit gepowert. Aufgrund der geringen Rate kardiovaskulärer Ereignisse lassen sich anhand der verhältnismäßig kleinen Patientenkollektivs hier, weder in

der Gesamt- noch in der mST-Population (umfasst in der Studie COMBO II 55,8 % der Patienten der Gesamtpopulation) valide Aussagen hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos ableiten.

#### **4.3.1.3.1.5.7 Metaanalyse und Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

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

#### **Metaanalyse**

Der Bewertung der allgemeinen Sicherheitsendpunkte (UE, SUE, Therapieabbruch aufgrund von UE, UE mit Todesfolge, UESI, Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse) liegen Daten aus den Studien OUTCOMES und COMBO II zu Grunde. Aufgrund des inhomogenen Patientenkollektivs und einer stark abweichenden Studiendauer ist eine metaanalytische Auswertung der Daten aus medizinischer und methodischer Sicht jedoch nicht sinnvoll (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3).

#### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Daten der Studien OUTCOMES und COMBO II sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Detaillierte Angaben finden sich im 4.3.1.2.1.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Nachfolgend sind die Subgruppenanalysen für die Studien OUTCOMES (Abschnitt 4.3.1.3.2.1) und COMBO II (Abschnitt 4.3.1.3.2.2) sowie die im Rahmen der Subgruppe „Statindosis zur Randomisierung“ erhobenen Daten für das Teilanwendungsgebiet D2 (Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikation nicht infrage kommt; Abschnitt 4.3.1.3.2.3) dargestellt.

Die für die Studien OUTCOMES und COMBO II durchgeführten Subgruppenanalysen je Endpunkt, die Subgruppenplanung (a priori, post hoc) und Trennpunktwahl sowie das methodische Vorgehen sind ausführlich unter Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben.

#### **Methodik zur Bewertung der Subgruppeneffekte**

Für das vorliegende Dossier wurden für die Studie OUTCOMES für den primären Endpunkt „Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)“ 22 Subgruppenanalysen und für alle weiteren 19 patientenrelevanten Endpunkte jeweils sechs Subgruppenanalysen durchgeführt. Die Analysen erfolgten für die Gesamt- und die mST-Population. Insgesamt erfolgten somit in der Studie OUTCOMES 272 Testungen. Unter diesen wurden 25 Beleg für eine Effektmodifikation beobachtet.

Für das vorliegende Dossier wurden für die Studie COMBO II für die sechs patientenrelevanten Endpunkte jeweils fünf Subgruppenanalysen durchgeführt. Die Analysen erfolgten auch hier für die Gesamt- und die mST-Population. Insgesamt erfolgten in der Studie COMBO II 60 Testungen. Unter diesen wurde ein Beleg für eine Effektmodifikation beobachtet.



Zusammengenommen wurden in den insgesamt in beiden Studien durchgeführten 332 Testungen 26 Beleg für eine Effektmodifikation beobachtet.

Bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen, wie im vorliegenden Fall, ist zu beachten, dass eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests aufgrund der vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit zu einem falsch-positiven Ergebnis führen. Wird von einer vollständig unabhängigen Testung und einer Wahrscheinlichkeit eines falsch-positives Testergebnis von 5% ausgegangen, sind selbst bei vollständiger Abwesenheit tatsächlicher Effektmodifikationen bei 332 Testungen etwa 17 falsch-positive Ergebnisse zu erwarten. Zudem bleibt zu beachten, dass die Interpretation von Subgruppenanalysen Einschränkungen unterliegt. Besonders kritisch sind dabei post-hoc-Analysen zu bewerten. Im Allgemeinen werden Subgruppenergebnisse als hypothesengenerierend betrachtet und nicht als confirmatorische Überprüfung einer Hypothese. Es ist problematisch, aus Subgruppenergebnissen Aussagen über den Zusatznutzen nach der Methodik der frühen Nutzenbewertung abzuleiten, da zum einen durch geringe Patientenzahlen innerhalb der Subgruppen die Power der Signifikanztests sinkt und zum anderen durch fehlende Stratifizierung nach Subgruppenmerkmalen die Randomisierung aufgelöst werden kann, wodurch die Vergleichbarkeit der Subgruppen nicht mehr sichergestellt ist.

### **Metaanalysen**

In den Studien OUTCOMES und COMBO II wurden nur hinsichtlich der „Prozentualen Änderung der LDL-C-Konzentration“ und der allgemeinen Sicherheit (UE, SUE, Therapieabbruch aufgrund von UE, UE mit Todesfolge) Daten zu den gleichen Endpunkten erhoben. Aufgrund des inhomogenen Patientenkollektivs und einer stark abweichenden Studiendauer ist eine metaanalytische Auswertung dieser Endpunkte und ihrer Subgruppen aus medizinischer und methodischer Sicht nicht sinnvoll (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3). Für alle weiteren Endpunkte ist aufgrund der einseitigen Datenerhebung eine Metaanalyse von Subgruppen nicht möglich.

#### **4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalyse zu den Endpunkten der Studie OUTCOMES**

Nachfolgend sind die Interaktions-p-Werte der Subgruppenmerkmale für den primären Endpunkt „Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)“ (Tabelle 4-51) und alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte (Tabelle 4-52) der Studie OUTCOMES dargestellt. Anschließend werden die detaillierten Subgruppenanalysen für jene Endpunkte diskutiert, deren Interaktionstest signifikant war ( $p < 0,05$ ). Die Ergebnisse aus Subgruppenanalysen mit nicht-signifikanten Interaktionstests ( $p \geq 0,05$ ) werden nicht dargestellt, da entsprechend der beschriebenen Methodik nicht von einer Effektmodifikation ausgegangen wird. Für eine Übersicht a priori und post hoc definierter Subgruppen siehe Tabelle 4-4.

### Darstellung der Interaktions-p-Werte

Tabelle 4-51: Ergebnisse der Interaktionstests für die Subgruppenmerkmale zum primären Endpunkt „Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)“ in der Studie OUTCOMES

Subgruppen	Interaktions-p-Werte	
	Gesamtpopulation	mST-Population
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,3500	0,6535
Alter (<65, ≥65 Jahre)	0,1924	<b>0,0457</b>
Alter (<65, ≥65 – <75, ≥75 Jahre)	0,3185	0,1735
Rasse (weiß, schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch, andere)	0,0882	0,2407
Land <sup>a</sup>	0,8655	0,3500
Region (Nord-, Südamerika, Ost-, Westeuropa, Asien, Rest der Welt)	0,4001	0,1999
Region (USA, Nicht-USA)	0,1752	<b>0,0373</b>
Zeit seit ACS-Ereignis <sup>b</sup>	0,6844	0,6844
BMI (<30, ≥30 kg/m <sup>2</sup> )	0,0899	0,1955
Ethnie (hispanisch/latino, nicht hispanisch/nicht latino)	0,7022	0,6273
Statindosis zur Randomisierung (Hochdosis Atorvastatin/Rosuvastatin, jedes andere Statin, kein Statin)	0,1408	0,2376
Diabetes mellitus zu Baseline (Diabetes, Prä-Diabetes/normoglykämisch)	0,8832	0,2166
Diabetes Mellitus Status zu Baseline (Diabetes, Prä-Diabetes, Normoglykämisch)	0,9847	0,2051
Baseline LDL-C (<80, ≥80 – <100, ≥100 mg/dl)	0,0891	0,2920
Index ACS Event (UA, STEMI, NSTEMI)	0,3296	0,1918
Vorausgegangener Schlaganfall (ja; nein)	0,5486	0,9142
Baseline Non-HDL-C (<110, ≥110 – <130, ≥130 mg/dl)	0,1652	<b>0,0266</b>
Baseline Apo B (<75, ≥75 – <90, ≥90 mg/dl)	0,5438	0,6476
Baseline Lp(a) (<50, ≥50 mg/dl)	0,8359	0,7363
Baseline hsCRP (<2, ≥2 mg/l)	0,2927	0,5019
Baseline LDL-C (<100, ≥100 mg/dl)	<b>0,0483</b>	0,9542
Maximal tolerierte Statin-Vortherapie (ja; nein) <sup>c</sup>	0,0842	-

Auswertungen beziehen sich auf das allgemeine Studienenddatum (CSED).

<sup>a</sup> Länder: USA, Polen, Israel, Russische Föderation, Brasilien, Spanien, Südafrika, Niederlande, Argentinien, Deutschland, Ukraine

<sup>b</sup> Zeit seit ACS-Ereignis – <4, ≥4 – <24, ≤24 Wochen

Apo B: Apolipoprotein B; ASC: Akutes Koronarsyndrom (*acute coronary syndrome*); BMI: Body-Mass-Index; HDL-C: *High-density-lipoprotein*-Cholesterin; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; LDL-C: *low-density-lipoprotein*-Cholesterin; Lp(a): Lipoprotein a; MACE: Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (*Major Adverse Cardiovascular Event*); mST: Patienten mit maximaler bzw. maximal tolerierter Statin-Vortherapie; Non-HDL-C: *non-high-density-lipoprotein*-Cholesterin; NSTEMI: Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt (*non-ST-segment elevation myocardial infarction*); STEMI: ST-Hebungs-Myokardinfarkt (*ST-segment elevation myocardial infarction*); UA: instabile Angina pectoris (*unstable Angina pectoris*)

Tabelle 4-52: Ergebnisse der Interaktionstests für die Subgruppenmerkmale weiterer Endpunkte in der Studie OUTCOMES

<i>OUTCOMES</i>		p-Werte der Interaktion											
Subgruppe	Endpunkt	Geschlecht		Alter		Region		Baseline LDL-C		Statindosis zur Randomisierung		Maximal tolerierte Statin-Vortherapie	
		gesamt	mST	gesamt	mST	gesamt	mST	gesamt	mST	gesamt	mST	gesamt	mST
<b>Mortalität</b>													
Tod jeglicher Ursache (Gesamt mortalität)		0,8419	0,0770	0,1727	0,1734	<b>0,0129</b>	0,0940	0,0575	0,5784	0,7404	0,5995	0,4585	-
Kardiovaskulärer Tod		0,5500	0,0576	0,5416	0,4006	0,1623	0,1840	<b>0,0319</b>	0,2542	0,7955	0,5772	0,3677	-
KHK-bedingter Tod		0,5246	0,1511	0,7580	0,5907	0,0552	0,2622	<b>0,0456</b>	0,6721	0,9529	0,6730	0,1893	-
<b>Morbidität – Kardiovaskuläre Ereignisse (Einzelkomponenten)</b>													
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt		0,3749	0,6225	0,3368	0,1739	0,7260	0,1071	0,1919	0,6371	0,2470	0,7519	0,5171	-
Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)		0,8054	0,7580	0,0615	<b>0,0460</b>	0,8300	0,4344	0,2319	0,4585	0,2574	<b>0,0333</b>	0,5987	-
Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris		0,4039	0,8440	0,2457	0,9482	0,8816	0,5583	0,3932	0,3608	0,9949	0,6701	0,9806	-
Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung		0,8534	0,7915	0,3919	0,7607	0,3590	0,0736	0,0594	0,9040	<b>0,0099</b>	0,2943	0,7339	-
Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz		0,2653	0,4401	0,7878	0,5587	0,2984	0,7103	0,2910	0,9720	0,5217	0,5839	0,2995	-
Venöse thromboembolische Ereignisse		0,3559	0,2595	<b>0,0265</b>	0,4365	0,7983	0,9693	0,7523	0,8735	0,1145	0,5566	0,3940	-
Periphere arterielle Verschlusskrankheit		0,9608	0,9579	0,1384	<b>0,0268</b>	0,8773	0,9601	0,3273	0,2192	0,1276	0,3245	0,7950	-
<b>Morbidität – Kardiovaskuläre Ereignisse (Kombinationsendpunkte)</b>													
KHK-Ereignisse		0,2023	0,5245	0,9825	0,3397	0,0887	<b>0,0210</b>	<b>0,0291</b>	0,9752	<b>0,0299</b>	0,7154	0,5253	-
Schwere KHK-Ereignisse		0,5091	0,9598	0,4061	0,2225	0,3817	0,1015	<b>0,0458</b>	0,6672	0,1923	0,6859	0,2185	-
Kardiovaskuläre Ereignisse		0,1548	0,4530	0,4481	0,0629	0,1611	0,0640	<b>0,0368</b>	0,9085	0,0743	0,5685	0,4305	-
Tod jeglicher Ursache (Gesamt mortalität) oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall		0,5245	0,7808	0,0938	<b>0,0268</b>	0,1990	0,1003	0,0569	0,8636	0,1451	0,2006	0,1457	-

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

<b>OUTCOMES</b>		<b>p-Werte der Interaktion</b>											
<b>Subgruppe</b>	<b>Endpunkt</b>	Geschlecht		Alter		Region		Baseline LDL-C		Statindosis zur Randomisierung		Maximal tolerierte Statin-Vortherapie	
		gesamt	mST	gesamt	mST	gesamt	mST	gesamt	mST	gesamt	mST	gesamt	mST
<b>Morbidität – LDL-C-Reduktion</b>													
	Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration von Baseline	<b>0,0023</b>	<b>0,0004</b>	0,8724	0,0745	<b>0,0455</b>	<b>0,0130</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0442</b>	0,0923	0,3838	-
<b>Sicherheit – Allgemeine Sicherheitsendpunkte</b>													
	Unerwünschte Ereignisse	0,2720	0,8445	0,4025	0,7999	0,0877	0,2027	0,3626	0,1992	0,2687	0,2797	0,3213	-
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,1251	0,8203	0,6572	0,2880	0,2853	0,6076	0,7638	0,7090	0,3507	0,6577	0,2579	-
	Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	0,1704	0,3061	0,3788	0,7957	0,9959	0,9555	0,3835	0,2776	0,4548	0,3292	0,1910	-
	Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge	0,5458	0,1274	0,4479	0,2248	0,0934	0,2943	0,0822	0,8127	0,9369	0,9452	0,6522	-
<p>Auswertungen beziehen sich auf das allgemeine Studienenddatum (CSED).</p> <p>Geschlecht: männlich, weiblich; Alter: &lt;65, ≥65; Region: Nord-, Südamerika, Ost-, Westeuropa, Asien, Rest der Welt; Baseline LDL-C: &lt;100, ≥100 mg/dl; Statindosis zur Randomisierung: Hochdosis Atorvastatin/Rosuvastatin, jedes andere Statin, kein Statin; Maximal tolerierte Statin-Vortherapie (mST): ja, nein</p> <p>Maximal tolerierte Statin-Vortherapie (mST):                      Patienten, die mit 80 mg Atorvastatin oder 20-40 mg Rosuvastatin vorbehandelt wurden oder eine reduzierte Statindosis (&lt;80 mg Atorvastatin oder &lt;20 mg Rosuvastatin) aufgrund einer der folgenden medizinischen Gründe erhielten: Muskelsymptome und/oder eine erhöhte CPK unter Statinbehandlung; Aktive Lebererkrankung; Erhöhte Leberwerte unter Statinbehandlung; Begleitmedikationen mit Vorsichtsmaßnahmen oder Warnhinweisen zur gleichzeitigen Einnahme von Statinen; Unverträglichkeit gegenüber zwei verschiedenen Statinen</p> <p>CPK: Kreatinkinase (Creatin-Phosphokinase); KHK: Koronare Herzkrankheit; LDL-C: <i>low-density-lipoprotein</i>-Cholesterin; MACE: Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (<i>Major Adverse Cardiovascular Event</i>); mST: Patienten mit maximaler bzw. maximal tolerierter Statin-Vortherapie</p>													

**Subgruppenanalysen für Endpunkte mit positivem Interaktionstest**

Nachfolgend sind die Subgruppen dargestellt und diskutiert, bei welchen positive Interaktionen in den Endpunkten der Studie OUTCOMES belegt werden konnten.

**Subgruppenmerkmal Geschlecht**

Im Subgruppenmerkmal Geschlecht (männlich, weiblich) zeigte sich ein Beleg für Heterogenität des Behandlungseffekts im Morbiditätseffekt „Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration“ in beiden Analysepopulationen (gesamt, mST).

Tabelle 4-53: Subgruppeneffekte nach Geschlecht in der Studie OUTCOMES zum CSED

Zeit	Kontrolle <sup>a</sup>			Alirocumab <sup>b</sup>			Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup>		Interaktions p-Wert
	N	MW (SD)	LSM (SE)	N	MW (SD)	LSM (SE)	LSMD (SE) [95 %-KI]; p-Wert	SMD [95 %-KI]	
		mg/dl	%		mg/dl	%	%		
<b>Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration von Baseline zum Auswertungszeitpunkt</b>									
<i>OUTCOMES</i>									
<b>Gesamt</b>									
Baseline	9460	92,3 (30,8)	12,4 (0,5)	9461	92,4 (31,1)	-29,0 (0,5)	-41,4 (0,7) [-42,7; -40,1]; <0,0001	1,0 [0,9; 1,00]	0,0023
CSED	8181	99,5 (40,2)		8340	59,9 (41,7)				
<b>männlich</b>									
Baseline	7088	90,4 (28,7)	12,2 (0,6)	7072	90,7 (29,7)	-30,4 (0,6)	-42,7 (0,8) [-44,2; -41,1]; <0,0001	1,0 [1,0; 1,0]	
CSED	6177	98,0 (38,8)		6245	58,1 (40,2)				
<b>weiblich</b>									
Baseline	2372	97,8 (35,9)	13,0 (1,0)	2389	97,6 (34,5)	-24,7 (1,0)	-37,7 (1,4) [-40,4; -34,9] <0,0001	0,9 [0,8; 1,0]	
CSED	2004	104,1 (44,0)		2096	65,3 (45,2)				
<b>mST-Population</b>									
Baseline	4372	91,4 (30,6)	13,3 (0,7)	4416	91,7 (31,4)	-27,5 (0,7)	-40,8 (1,0) [-42,8; -38,8]; <0,0001	0,9 [0,9; 1,00]	0,0004
CSED	3756	98,9 (40,5)		3893	60,8 (42,5)				
<b>männlich</b>									
Baseline	3306	89,2 (28,5)	13,8 (0,8)	3300	89,7 (29,8)	-29,1 (0,8)	-42,9 (1,2) [-45,2; -40,6]; <0,0001	1,0 [0,9; 1,0]	
CSED	2866	97,9 (39,7)		2900	58,6 (40,9)				

Zeit	Kontrolle <sup>a</sup>			Alirocumab <sup>b</sup>			Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup>		Interaktions p-Wert
	N	MW (SD)	LSM (SE)	N	MW (SD)	LSM (SE)	LSMD (SE) [95 %-KI]; p-Wert	SMD [95 %-KI]	
		mg/dl	%		mg/dl	%		%	
weiblich									
Baseline	1066	97,0 (35,9)	11,8 (1,5)	1116	97,7 (35,0)	-22,6 (1,4)	-34,4 (2,1) [-38,5; -30,4]	0,8 [0,7; 0,9]	
CSED	890	101,8 (43,1)		992	67,1 (46,5)		<0,0001		

<sup>a</sup>Kontrolle:  
OUTCOMES – Placebo + intensivierete Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT;

<sup>b</sup>Alirocumab:  
OUTCOMES – Alirocumab + intensivierete Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT

Statistik:  
OUTCOMES – MMRM: Die Mittelwerte nach der Methode der kleinsten Quadrate, Standardfehler und p-Werte wurden mittels MMRM bestimmt. Das Modell beinhaltet die festen kategorischen Effekte „Behandlungsgruppe“, „Randomisierungsstratum“, „Subgruppenmerkmal“, „Zeitpunkt“ und die Interaktionen „Behandlung nach Zeitpunkt“, „Stratum nach Zeitpunkt“, „Subgruppenfaktor nach Zeitpunkt“, „Behandlungsgruppen nach Subgruppenfaktor“ und „Behandlungsgruppen nach Subgruppenfaktor nach Zeitpunkt“. Des Weiteren sind die festen kontinuierlichen Kovariablen „Baseline-LDL-C“ und der Interaktionsterm „Baseline-LDL-C nach Zeitpunkt“ integriert. Patienten mit einem Baseline-Wert und einem Post-Baseline-Wert in mindestens einem der im Modell verwendeten Analysefenster wurden in die Analyse einbezogen.

SMD: Die Berechnung der standardisierten Mittelwertsdifferenzen erfolgte nach Hedges'g. Es wurde jeweils der Betrag der Mittelwertsdifferenzen herangezogen.

CSED: Studienende (*Common Study End Date*); ITT: Intent-To-Treat-Population; KI: Konfidenzintervall; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; LDL-C: *low-density-lipoprotein*-Cholesterin; LSM: Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate (*Least Square Mean*); LSMD: Differenz der LSMs; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (*mixed-effect model with repeated measures*); mST: Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SE: Standardfehler (*standard error*); SMD: Standardisierte Mittelwertsdifferenz

Im Endpunkt „Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration“, zeigte sich für alle Patienten unter Alirocumab-Behandlung in der Gesamt- und mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber der Vergleichsintervention (vgl. Tabelle 4-33). Im Interaktionstest zeigte sich für beide Analysepopulationen ein Beleg für Heterogenität des Behandlungseffektes aufgrund des Geschlechts mit den Kategorien männlich und weiblich. In den Subgruppenanalysen zeigte sich in beiden Kategorien jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil unter Alirocumab-Behandlung gegenüber der Vergleichsintervention (siehe Tabelle 4-53). Der Effekt war in allen Subgruppenauswertungen gleichgerichtet und jeweils klinisch relevant.

### **Subgruppenmerkmal Alter**

Im Subgruppenmerkmal Alter (<65, ≥65 Jahre) zeigte sich ein Beleg für Heterogenität des Behandlungseffektes bei fünf Morbiditätsendpunkten in jeweils einer der beiden Analysepopulationen (gesamt, mST).

Tabelle 4-54: Subgruppeneffekte nach Alter in der Studie OUTCOMES zum CSED

	Subgruppe	Kontrolle <sup>a</sup>		Alirocumab <sup>b</sup>		Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup> HR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>d</sup>	Interaktions- p-Wert
		N	n (%)	N	n (%)		
<b>Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)</b>							
mST		4373	504 (11,5)	4417	406 (9,2)	0,78 [0,68; 0,89]; 0,0002	0,0457
	<65 Jahre	3317	324 (9,8)	3347	284 (8,5)	0,85 [0,73; 1,00]; 0,0458	
	≥65 Jahre	1056	180 (17,0)	1070	122 (11,4)	0,64 [0,51; 0,81]; 0,0001	
<b>Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)</b>							
mST		4373	70 (1,6)	4417	48 (1,1)	0,67 [0,47; 0,97]; 0,0326	0,0460
	<65 Jahre	3317	37 (1,1)	3347	34 (1,0)	0,91 [0,57; 1,45]; 0,6816	
	≥65 Jahre	1056	33 (3,1)	1070	14 (1,3)	0,41 [0,22; 0,77]; 0,0039	
<b>Venöse thromboembolische Ereignisse</b>							
gesamt		9462	55 (0,6)	9462	37 (0,4)	0,67 [0,44; 1,01]; 0,0556	0,0265
	<65 Jahre	6883	40 (0,6)	6957	19 (0,3)	0,464 [0,269; 0,801]; 0,0048	
	≥65 Jahre	2579	15 (0,6)	2505	18 (0,7)	1,250 [0,630; 2,481]; 0,5330	
<b>Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)</b>							
mST		4373	79 (1,8)	4417	58 (1,3)	0,711 [0,507; 0,998]; 0,0475	0,0268
	<65 Jahre	3317	47 (1,4)	3347	45 (1,3)	0,93 [0,62; 1,39]; 0,7099	
	≥65 Jahre	1056	32 (3,0)	1070	13 (1,2)	0,39 [0,21; 0,74]; 0,0037	
<b>Tod jeglicher Ursache oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall</b>							
mST		4373	526 (12,0)	4417	433 (9,8)	0,80 [0,70; 0,91]; 0,0005	0,0268
	<65 Jahre	3317	327 (9,9)	3347	296 (8,8)	0,88 [0,75; 1,03]; 0,1125	
	≥65 Jahre	1056	199 (18,8)	1070	137 (12,8)	0,65 [0,52; 0,81]; 0,0001	
<sup>a</sup> Kontrolle: OUTCOMES – intensivierte Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT <sup>b</sup> Alirocumab: OUTCOMES – Alirocumab + intensivierte Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT <sup>c</sup> HR: bestimmt mit Cox-Regression; stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt) <sup>d</sup> p-Wert: zweiseitig; bestimmt mit Log-Rank-Test, stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt) Dargestellt sind Effektmodifikationen für Endpunkte der Studie OUTCOMES, bei denen ein signifikantes Ergebnis im Interaktionstest für die dargestellte Subgruppe (p<0,05) vorlag. CSED: Studienende ( <i>Common Study End Date</i> ); HR: Hazard Ratio; KHK: Koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; mST: Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie; pAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit							

In den kardiovaskulären Kombinationsendpunkten „Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)“ und „Tod jeglicher Ursache oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall“ sowie in den kardiovaskulären Einzelkomponenten „Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)“ und „Periphere arterielle Verschlusskrankheit“ zeigte sich für alle Patienten unter Alirocumab-Behandlung in der Gesamt- und mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) ein

statistisch signifikanter Vorteil gegenüber der Vergleichsintervention (vgl. Tabelle 4-27 und Tabelle 4-30). Im Interaktionstest zeigte sich für die mST-Population ein Beleg für Heterogenität des Behandlungseffektes aufgrund des Alters mit den Kategorien  $<65$  und  $\geq 65$  Jahre. Für diese Endpunkte zeigte sich jeweils in beiden Kategorien ein numerischer Vorteil unter Alirocumab-Behandlung gegenüber der Vergleichsintervention. Für Patienten  $\geq 65$  Jahre war dieser jeweils statistisch signifikant (HR [95 %-KI]; p-Wert – MACE: 0,64 [0,51; 0,81]; 0,0001 / Ischämischer Schlaganfall: 0,41 [0,22; 0,77]; 0,0039 / pAVK: 0,39 [0,21; 0,74]; 0,0037 / Tod jeglicher Ursache oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall: 0,65 [0,52; 0,81]; 0,0001). Die fehlende statistische Signifikanz für den Vorteil von Alirocumab gegenüber der Vergleichsintervention für Patienten  $<65$  Jahre lässt sich für die Endpunkte „Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)“ und „Tod jeglicher Ursache oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall“ mit einer deutlich geringeren Ereignisrate bei Patienten  $<65$  als bei Patienten  $\geq 65$  Jahren erklären. Auch insgesamt zu wenige Ereignisse für einen Endpunkt können die Ursache für eine fehlende statistische Signifikanz z.B. in den Endpunkten „Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)“ und „Periphere arterielle Verschlusskrankheit“ mit einer geringen Ereignisrate erklären. Für die Gesamtpopulation der beschriebenen Endpunkte gab es keinen Beleg für eine Effektmodifikation in der Subgruppe Alter.

Für den Endpunkt „Venöse thromboembolische Ereignisse“ zeigte sich sowohl in der Gesamt- als auch in der mST-Population kein statistisch signifikanter, jedoch ein numerischer Vorteil für Alirocumab gegenüber der Vergleichsintervention (vgl. Tabelle 4-27). In der Gesamtpopulation zeigte sich ein Beleg der Heterogenität in der Subgruppenanalyse Alter und ein nicht-gleichgerichteter Effekt in den beiden Kategorien ( $<65$ ,  $\geq 65$  Jahre). Für Patienten  $<65$  Jahre lag ein statistisch signifikanter Vorteil für Alirocumab gegenüber der Vergleichsintervention vor (HR [95 %-KI]: 0,464 [0,269; 0,801];  $p=0,0048$ ). Für Patienten  $\geq 65$  Jahre zeigte sich ein numerischer Nachteil für Alirocumab, der jedoch statistisch nicht signifikant war (HR [95 %-KI]: 1,250 [0,630; 2,481];  $p=0,5330$ ). Insgesamt waren die Ereignisraten für das Auftreten venöser thromboembolischer Ereignisse in beiden Behandlungsarmen nur sehr gering.

### ***Subgruppenmerkmal Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt)***

Im Subgruppenmerkmal Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt) zeigte sich ein Beleg für Heterogenität des Behandlungseffekts in zwei Endpunkten in jeweils einer der beiden Analysepopulationen sowie in einem Endpunkt in beiden Analysepopulation (gesamt, mST).



Tabelle 4-55: Subgruppeneffekte nach Region in der Studie OUTCOMES zum CSED

		Kontrolle <sup>a</sup>		Alirocumab <sup>b</sup>		Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup>	Interaktions- p-Wert
	Subgruppe	N	n (%)	N	n (%)	HR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>d</sup>	
<b>Tod jeglicher Ursache (Gesamt mortalität)</b>							
gesamt		9462	392 (4,1)	9462	334 (3,5)	0,85 [0,73; 0,98]; 0,0261	0,0129
	Nordamerika	1436	80 (5,6)	1435	56 (3,9)	0,692 [0,492; 0,974]; 0,0342	
	Südamerika	1295	72 (5,6)	1293	61 (4,7)	0,844 [0,600; 1,187]; 0,3257	
	Westeuropa	2091	38 (1,8)	2084	46 (2,2)	1,211 [0,788; 1,861]; 0,3808	
	Osteuropa	2718	132 (4,9)	2719	102 (3,8)	0,769 [0,594; 0,996]; 0,0459	
	Asien	1143	29 (2,5)	1150	46 (4,0)	1,600 [1,005; 2,546]; 0,0468	
	Rest d. Welt	779	41 (5,3)	781	23 (2,9)	0,551 [0,331; 0,918]; 0,0129	
<b>KHK-Ereignisse</b>							
mST		4373	639 (14,6)	4417	564 (12,8)	0,86 [0,77; 0,96]; 0,0082	0,0210
	Nordamerika	791	174 (22,0)	827	149 (18,0)	0,79 [0,64; 0,99]; 0,0367	
	Südamerika	487	63 (12,9)	501	71 (14,2)	1,10 [0,79; 1,55]; 0,5488	
	Westeuropa	1096	144 (13,3)	1128	152 (13,5)	1,02 [0,81; 1,29]; 0,8374	
	Osteuropa	1258	160 (12,7)	1255	106 (8,4)	0,65 [0,51; 0,83]; 0,0006	
	Asien	341	20 (6,4)	290	26 (9,0)	1,46 [0,82; 2,62]; 0,1990	
	Rest d. Welt	427	78 (18,3)	416	60 (14,4)	0,77 [0,55; 1,08]; 0,1380	
<sup>a</sup> Kontrolle: OUTCOMES – intensivierete Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT <sup>b</sup> Alirocumab: OUTCOMES– Alirocumab + intensivierete Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT <sup>c</sup> HR: bestimmt mit Cox-Regression; stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt) <sup>d</sup> p-Wert: zweiseitig; bestimmt mit Log-Rank-Test, stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt) Dargestellt sind Effektmodifikationen für Endpunkte der Studie OUTCOMES, bei denen ein signifikantes Ergebnis im Interaktionstest für die dargestellte Subgruppe (p<0,05) vorlag. CSED: Studienende ( <i>Common Study End Date</i> ); HR: Hazard Ratio; KHK: Koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; mST: Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie							

Im Mortalitätsendpunkt „Tod jeglicher Ursache (Gesamt mortalität)“ und dem Kombinationsendpunkt zur kardiovaskulären Morbidität „KHK-Ereignisse“ zeigte sich jeweils in der Gesamt- und der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) ein statistisch signifikanter Vorteil für Alirocumab gegenüber der Vergleichsintervention (vgl. Tabelle 4-24 und Tabelle 4-30).

Im Interaktionstest zeigte sich für „Tod jeglicher Ursache“ in der Gesamtpopulation und für „KHK-Ereignisse“ in der mST-Population ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Region. Die Effektrichtungen waren nicht für alle Regionen gleichgerichtet.

Für den Endpunkt „Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität)“ zeigte die Subgruppenanalyse in der Gesamtpopulation einen statistisch signifikanten Vorteil von Alirocumab für Patienten in den Regionen Nordamerika (HR [95 %-KI]: 0,692 [0,492; 0,974]; p=0,0342), Osteuropa (HR [95 %-KI]: 0,769 [0,594; 0,996]; p=0,0459) und Rest der Welt (HR [95 %-KI]: 0,551 [0,331; 0,918]; p=0,0129). Ein statistisch signifikanter Nachteil zeigte sich im Gesamtüberleben für die Region Asien (HR [95 %-KI]: 1,600 [1,005; 2,546]; p=0,0468).

Für den Endpunkt „KHK-Ereignisse“ zeigte die Subgruppenanalyse in der mST-Population einen statistisch signifikanten Vorteil von Alirocumab gegenüber der Vergleichsintervention für Patienten in den Regionen Nordamerika (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,64; 0,99]; p=0,0367) und Osteuropa (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,51; 0,83]; p=0,0006).

Weitere statistisch signifikante Unterschiede im Behandlungseffekt nach Region lagen für diese beiden Endpunkte nicht vor.

Tabelle 4-56: Subgruppeneffekte nach Region in der Studie OUTCOMES zum CSED

Zeit	Kontrolle <sup>a</sup>			Alirocumab <sup>b</sup>			Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup>		Interaktions p-Wert
	N	MW (SD)	LSM (SE)	N	MW (SD)	LSM (SE)	LSMD (SE) [95 %-KI]; p-Wert	SMD [95 %-KI]	
		mg/dl	%		mg/dl	%	%		
<b>Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration</b>									
<i>OUTCOMES</i>									
Gesamtpopulation									
Baseline	9460	92,3 (30,8)	12,4 (0,5)	9461	92,4 (31,1)	9460	-41,4 (0,7) [-42,7; -40,1]; <0,0001	1,0 [0,9; 1,00]	0,0455
CSED	8181	99,5 (40,2)		8340	59,9 (41,7)	8181			
Nordamerika									
Baseline	1436	95,9 (35,1)	15,4 (1,3)	1435	95,0 (33,3)	-22,8 (1,3)	-38,2 (1,8) [-41,7; -34,7] <0,0001	0,9 [0,9; 1,0]	
CSED	1140	105,4 (43,6)		1162	64,4 (42,4)				
Südamerika									
Baseline	1436	95,9 (35,1)	15,4 (1,3)	1435	95,0 (33,3)	-31,5 (1,3)	-39,5 (1,9) [-43,2; -35,9] <0,0001	0,9 [0,8; 1,0]	
CSED	1140	105,4 (43,6)		1162	64,4 (42,4)				
Westeuropa									
Baseline	2091	90,9 (25,1)	10,0 (1,0)	2084	92,0 (28,0)	-35,0 (1,1)	-45,0 (1,5) [-48,0; -42,1] <0,0001	1,1 [1,0; 1,1]	
CSED	1844	97,3 (36,1)		1876	54,8 (38,0)				

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

Osteuropa									
Baseline	2716	96,2 (34,3)	13,8 (0,9)	2718	96,8 (34,1)	-26,8 (0,9)	-40,6 (1,3) [-43,2; -38,0] <0,0001	0,9 [0,9; 1,0]	
CSED	2395	102,1 (42,0)		2456	64,1 (44,4)				
Asien									
Baseline	1143	87,8 (30,1)		1150	87,3 (30,6)		-42,9 (1,9) [-46,7; -39,1] <0,0001	1,0 [0,9; 1,1]	
CSED	1025	97,1 (40,4)	12,4 (1,4)	1041	56,5 (41,3)	-30,5 (1,4)			
Rest der Welt									
Baseline	779	89,0 (26,2)	16,4 (1,7)	781	91,1 (27,3)	-24,9 (1,7)	-41,3 (2,4) [-45,9; -36,6] <0,0001	1,0 [0,9; 1,1]	
CSED	643	102,4 (40,7)		668	64,3 (42,7)				
mST-Population									
Baseline	4372	91,4 (30,6)	13,3 (0,7)	4416	91,7 (31,4)	-27,5 (0,7)	-40,8 (1,0) [-42,8; -38,8]; <0,0001	0,9 [0,9; 1,00]	0,0130
CSED	3756	98,9 (40,5)		3893	60,8 (42,5)				
Nordamerika									
Baseline	791	91,9 (29,1)	15,2 (1,8)	827	91,0 (29,6)	-21,0 (1,7)	-36,2 (2,4) [-40,9; -31,5] <0,0001	0,9 [0,8; 1,0]	
CSED	623	102,0 (40,5)		672	65,0 (44,6)				
Südamerika									
Baseline	487	85,8 (25,7)	5,7 (2,2)	501	86,9 (30,0)	-30,5 (2,2)	-36,1 (3,1) [-42,2; -30,1] <0,0001	0,8 [0,7; 0,9]	
CSED	425	89,4 (37,1)		444	56,0 (41,3)				
Westeuropa									
Baseline	1096	89,4 (23,7)	12,2 (1,4)	1128	91,0 (26,8)	-34,4 (1,4)	-46,6 (2,0) [-50,6; -42,7] <0,0001	1,1 [1,0; 1,2]	
CSED	959	98,1 (37,8)		1010	55,0 (38,7)				
Osteuropa									
Baseline	1257	95,4 (37,6)	15,0 (1,4)	1254	96,9 (37,0)	-24,9 (1,3)	-40,0 (1,9) [-43,7; -36,2] <0,0001	0,9 [0,8; 1,0]	
CSED	1116	100,6 (42,5)		1147	65,5 (45,3)				
Asien									
Baseline	314	89,8 (34,0)	13,3 (2,7)	290	86,6 (31,8)	-27,4 (2,8)	-40,7 (3,9) [-48,3; 33,1] <0,0001	0,9 [0,8; 1,1]	
CSED	278	97,7 (41,9)		265	57,1 (40,3)				
Rest der Welt									

Zeit	Kontrolle <sup>a</sup>			Alirocumab <sup>b</sup>			Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup>		Interaktions p-Wert
	N	MW (SD)	LSM (SE)	N	MW (SD)	LSM (SE)	LSMD (SE) [95 %-KI]; p-Wert	SMD [95 %-KI]	
		mg/dl	%		mg/dl	%	%		
<b>Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration</b>									
<i>OUTCOMES</i>									
Gesamtpopulation									
Baseline	427	88,4 (27,2)	16,2 (2,4)	416	89,2 (26,4)	-25,5 (2,4)	-41,7 (3,4) [-48,4; -35,0] <0,0001	1,0 [0,8; 1,1]	
CSED	355	102,4 (42,8)		354	62,5 (40,3)				
<sup>a</sup> Kontrolle: OUTCOMES – Placebo + intensivierete Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT; <sup>b</sup> Alirocumab: OUTCOMES – Alirocumab + intensivierete Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT Statistik: OUTCOMES – MMRM: Die Mittelwerte nach der Methode der kleinsten Quadrate, Standardfehler und p-Werte wurden mittels MMRM bestimmt. Das Modell beinhaltet die festen kategorischen Effekte „Behandlungsgruppe“, „Randomisierungsstratum“, „Subgruppenmerkmal“, „Zeitpunkt“ und die Interaktionen „Behandlung nach Zeitpunkt“, „Stratum nach Zeitpunkt“, „Subgruppenfaktor nach Zeitpunkt“, Behandlungsgruppen nach Subgruppenfaktor“ und „Behandlungsgruppen nach Subgruppenfaktor nach Zeitpunkt. Des Weiteren sind die festen kontinuierlichen Kovariablen „Baseline-LDL-C“ und der Interaktionsterm „Baseline-LDL-C nach Zeitpunkt“ integriert. Patienten mit einem Baseline-Wert und einem Post-Baseline-Wert in mindestens einem der im Modell verwendeten Analysefenster wurden in die Analyse einbezogen. SMD: Die Berechnung der standardisierten Mittelwertsdifferenzen erfolgte nach Hedges´g. Es wurde jeweils der Betrag der Mittelwertsdifferenzen herangezogen. CSED: Studienende ( <i>Common Study End Date</i> ); ITT: Intent-To-Treat-Population; KI: Konfidenzintervall; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; LDL-C: <i>low-density-lipoprotein</i> -Cholesterin; LSM: Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate ( <i>Least Square Mean</i> ); LSMD: Differenz der LSMs; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen ( <i>mixed-effect model with repeated measures</i> ); mST: Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; SD: Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> ); SE: Standardfehler ( <i>standard error</i> ); SMD: Standardisierte Mittelwertsdifferenz									

Im Endpunkt „Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration“, zeigte sich für alle Patienten unter Alirocumab-Behandlung in der Gesamt- und mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber der Vergleichsintervention (vgl. Tabelle 4-33). Im Interaktionstest zeigte sich für beide vorliegenden Analysepopulationen jeweils ein Beleg für Heterogenität des Behandlungseffektes aufgrund der Region mit den Kategorien Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien und Rest der Welt. In den Subgruppenanalysen zeigte sich in allen Kategorien jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil unter Alirocumab-Behandlung gegenüber der Vergleichsintervention (siehe Tabelle 4-56/Tabelle 4-53). Der Effekt war in allen Subgruppenauswertungen gleichgerichtet und jeweils klinisch relevant.

In anderen Endpunkten gab es keine weiteren Belege für eine Heterogenität des Behandlungseffektes nach Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt).

**Subgruppenmerkmal Region (USA, Nicht-USA)**

Im Subgruppenmerkmal Region (USA, Nicht-USA) zeigte sich ein Beleg für Heterogenität des Behandlungseffekts für den Endpunkt „Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)“ in der mST-Population.

Tabelle 4-57: Subgruppeneffekte nach Region (USA, Nicht-USA) in der Studie OUTCOMES zum CSED

		Kontrolle <sup>a</sup>		Alirocumab <sup>b</sup>		Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup>	Interaktions-p-Wert
Subgruppe	N	n (%)		N	n (%)		HR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>d</sup>
<b>Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)<sup>e</sup></b>							
mST		4373	504 (11,5)	4417	406 (9,2)	0,78 [0,68; 0,89]; 0,0002	0,0373
USA	662	134 (20,2)	696	90 (12,9)	0,61 [0,47; 0,79]; 0,0002		
Nicht-USA	3711	370 (10,0)	3721	316 (8,5)	0,84 [0,72; 0,98]; 0,0232		

<sup>a</sup> Kontrolle: OUTCOMES – intensivierete Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT  
<sup>b</sup> Alirocumab: OUTCOMES– Alirocumab + intensivierete Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT  
<sup>c</sup> HR: bestimmt mit Cox-Regression; stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt)  
<sup>d</sup> p-Wert: zweiseitig; bestimmt mit Log-Rank-Test, stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt)  
<sup>e</sup> Kombinationsendpunkt aus folgenden klinischen Ereignissen: (1) Tod durch koronare Herzkrankheit, (2) Jeglicher nicht-tödlicher Myokardinfarkt, (3) Tödlicher und nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall, (4) Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris

Dargestellt sind Effektmodifikationen für Endpunkte der Studie OUTCOMES, bei denen ein signifikantes Ergebnis im Interaktionstest für die dargestellte Subgruppe (p<0,05) vorlag.

CSED: Studienende (*Common Study End Date*); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; MACE: Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (*Major Adverse Cardiovascular Event*); mST: Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis im Beobachtungszeitraum

Im Kombinationsendpunkt zur kardiovaskulären Morbidität „Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)“ zeigte sich in der Gesamt- und der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) ein statistisch signifikanter Vorteil für Alirocumab gegenüber der Vergleichsintervention (vgl. Tabelle 4-30).

Im Interaktionstest zeigte sich ein Beleg für Heterogenität in der mST-Population in der Subgruppe Region. Die Subgruppenanalyse zeigte einen gleichgerichteten Effekt für die beiden Kategorien „USA“ (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,47; 0,79]; p=0,0002) und „Nicht-USA“ (HR [95 %-KI]: 0,84 [0,72; 0,98]; p=0,0232) mit einem jeweils statistisch signifikanten Vorteil für Alirocumab gegenüber der Vergleichsintervention.

**Subgruppenmerkmal Non-HDL-C-Wert zu Baseline**

Im Subgruppenmerkmal Non-HDL-C-Wert zu Baseline (<110, ≥110-<130, ≥130 mg/dl) zeigte sich ein Beleg für Heterogenität des Behandlungseffekts für den Endpunkt „Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)“ in der mST-Population.

Tabelle 4-58: Subgruppeneffekte nach Non-HDL-C-Wert zu Baseline in der Studie OUTCOMES zum CSED

		Kontrolle <sup>a</sup>		Alirocumab <sup>b</sup>		Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup>	Interaktions-p-Wert
	Subgruppe	N	n (%)	N	n (%)	HR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>d</sup>	
<b>Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)</b>							
mST		4373	504 (11,5)	4417	406 (9,2)	0,78 [0,68; 0,89]; 0,0002	0,0266
	<110 mg/dl	1871	187 (10,0)	1888	134 (7,1)	0,68 [0,55; 0,85]; 0,0007	
	≥110- <130 mg/dl	1143	116 (10,1)	1180	125 (10,6)	1,05 [0,81; 1,35]; 0,7547	
	≥130 mg/dl	1358	201 (14,8)	1348	147 (10,9)	0,68 [0,55; 0,85]; 0,0007	
<sup>a</sup> Kontrolle: OUTCOMES – intensivierete Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT <sup>b</sup> Alirocumab: OUTCOMES – Alirocumab + intensivierete Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT <sup>c</sup> HR: bestimmt mit Cox-Regression; stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt) <sup>d</sup> p-Wert: zweiseitig; bestimmt mit Log-Rank-Test, stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt) Dargestellt sind Effektmodifikationen für Endpunkte der Studie OUTCOMES, bei denen ein signifikantes Ergebnis im Interaktionstest für die dargestellte Subgruppe (p<0,05) vorlag. CSED: Studienende ( <i>Common Study End Date</i> ); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; mST: Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie; Non-HDL-C: <i>non-high-density-lipoprotein</i> -Cholesterin							

Im Kombinationsendpunkt zur kardiovaskulären Morbidität „Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)“ zeigte sich in der Gesamt- und der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) ein statistisch signifikanter Vorteil für Alirocumab gegenüber der Vergleichsintervention (vgl. Tabelle 4-30).

Im Interaktionstest zeigte sich ein Beleg für Heterogenität in der Subgruppenanalyse Non-HDL-C-Wert zu Baseline mit nicht-gleichgerichteten Effekten. Es lag ein statistisch signifikanter Vorteil für Alirocumab gegenüber der Vergleichsintervention bei Patienten vor, die zu Baseline einen Non-HDL-C-Spiegel <110 mg/dl (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,55; 0,85]; p=0,0007) oder ≥130 mg/dl (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,55; 0,85]; p=0,0007) hatten. Für Patienten mit ≥110-<130 mg/dl Non-HDL-C zu Baseline lag kein statistisch signifikanter Effekt vor. Es gibt keine biologische, physiologische oder medizinische Rationale, die eine mögliche Effektmodifikation für die Kategorie „≥110-<130 mg/dl“ in der Subgruppe „Non-HDL-C-Wert zu Baseline“ erklären könnte.

### **Subgruppenmerkmal LDL-C zu Baseline**

Im Subgruppenmerkmal LDL-C-Wert zu Baseline (<100, ≥100 mg/dl) zeigte sich ein Beleg für Heterogenität des Behandlungseffekts in sechs Endpunkten in der Gesamtpopulation sowie in einem Endpunkt in beiden Analysepopulation (gesamt, mST).

Tabelle 4-59: Subgruppeneffekte nach LDL-C zu Baseline (&lt;100, ≥100 mg/dl) in der Studie OUTCOMES zum CSED

		Kontrolle <sup>a</sup>		Alirocumab <sup>b</sup>		Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup>	Interaktions-p-Wert
	Subgruppe	N	n (%)	N	n (%)	HR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>d</sup>	
<b>Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)<sup>e</sup></b>							
gesamt		9462	1052 (11,1)	9462	903 (9,5)	0,85 [0,78; 0,93]; 0,0003	0,0483
	<100 mg/dl	6645	632 (9,5)	6647	579 (8,7)	0,908 [0,812; 1,017]; 0,0946	
	≥100 mg/dl	2815	420 (14,9)	2814	324 (11,5)	0,755 [0,653; 0,873]; 0,0002	
<b>Kardiovaskulärer Tod</b>							
gesamt		9462	271 (2,9)	9462	240 (2,5)	0,88 [0,74; 1,05]; 0,1528	0,0319
	<100 mg/dl	6645	154 (2,3)	6647	159 (2,4)	1,026 [0,822; 1,280]; 0,8273	
	≥100 mg/dl	2815	117 (4,2)	2814	81 (2,9)	0,692 [0,521; 0,919]; 0,0099	
<b>KHK-bedingter Tod</b>							
gesamt		9462	222 (2,3)	9462	205 (2,2)	0,92 [0,76; 1,11]; 0,3824	0,0456
	<100 mg/dl	6645	126 (1,9)	6647	136 (2,0)	1,073 [0,842; 1,367]; 0,5776	
	≥100 mg/dl	2815	96 (3,4)	2814	69 (2,5)	0,718 [0,527; 0,979]; 0,0326	
<b>KHK-Ereignisse<sup>f</sup></b>							
gesamt		9462	1349 (14,3)	9462	1199 (12,7)	0,88 [0,81; 0,95]; 0,0013	0,0291
	<100 mg/dl	6645	841 (12,7)	6647	795 (12,0)	0,938 [0,852; 1,034]; 0,1958	
	≥100 mg/dl	2815	508 (18,0)	2814	404 (14,4)	0,783 [0,687; 0,892]; 0,0003	
<b>Schwere KHK-Ereignisse<sup>g</sup></b>							
gesamt		9462	899 (9,5)	9462	793 (8,4)	0,88 [0,80; 0,96]; 0,0060	0,0458
	<100 mg/dl	6645	535 (8,1)	6647	508 (7,6)	0,944 [0,836; 1,066]; 0,3476	
	≥100 mg/dl	2815	364 (12,9)	2814	285 (10,1)	0,772 [0,661; 0,902]; 0,0012	
<b>Kardiovaskuläre Ereignisse<sup>h</sup></b>							
gesamt		9462	1474 (15,6)	9462	1301 (13,7)	0,87 [0,81; 0,94]; 0,0003	0,0368
	<100 mg/dl	6645	922 (13,9)	6647	860 (12,9)	0,925 [0,843; 1,015]; 0,1003	
	≥100 mg/dl	2815	552 (19,6)	2814	441 (15,7)	0,784 [0,691; 0,888]; 0,0001	
<sup>a</sup> Kontrolle: OUTCOMES – Placebo + intensivierte Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT							
<sup>b</sup> Alirocumab: OUTCOMES – Alirocumab + intensivierte Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT							
<sup>c</sup> HR: bestimmt mit Cox-Regression; stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt)							
<sup>d</sup> p-Wert: zweiseitig; bestimmt mit Log-Rank-Test, stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika, Südamerika,							

		Kontrolle <sup>a</sup>		Alirocumab <sup>b</sup>		Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup>	Interaktions-p-Wert
	Subgruppe	N	n (%)	N	n (%)	HR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>d</sup>	
Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt							
<sup>e</sup> Kombinationsendpunkt aus folgenden klinischen Ereignissen: (1) Tod durch koronare Herzkrankheit, (2) Jeglicher nicht-tödlicher Myokardinfarkt, (3) Tödlicher und nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall, (4) Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris							
<sup>f</sup> Kombinationsendpunkt aus folgenden klinischen Ereignissen: (1) Schwere kardiovaskuläre KHK-Ereignisse (KHK-bedingter Tod, Nicht-tödlicher Myokardinfarkt), (2) Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris, (3) Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung							
<sup>g</sup> Kombinationsendpunkt aus folgenden klinischen Ereignissen: (1) KHK-bedingter Tod, (2) Nicht-tödlicher Myokardinfarkt							
<sup>h</sup> Kombinationsendpunkt aus folgenden klinischen Ereignissen: (1) Nicht-tödliche KHK-Ereignisse (Nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris, Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung), (2) Kardiovaskulärer Tod, (3) Nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall							
CSED: Studienende ( <i>Common Study End Date</i> ); HR: Hazard Ratio; KHK: Koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; MACE: Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse ( <i>Major Adverse Cardiovascular Event</i> ); mST: Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis im Beobachtungszeitraum							

Für die Kombinationsendpunkte zur kardiovaskulären Morbidität „Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)“, „KHK-Ereignisse“, „Schwere KHK-Ereignisse“ und „Kardiovaskuläre Ereignisse“ zeigte sich in der Gesamt- und der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Alirocumab gegenüber der Vergleichsintervention (vgl. Tabelle 4-30). Im Interaktionstest zeigte sich für diese Endpunkte jeweils in der Gesamtpopulation ein Beleg für Heterogenität in der Subgruppenanalyse nach LDL-C-Konzentration im Serum zu Baseline (<100, ≥100 mg/dl). Die Effekte waren in beiden Kategorien gleichgerichtet, jedoch nur für Patienten mit ≥100 mg/dl LDL-C im Blut statistisch signifikant (HR [95 %-KI]; p-Wert: MACE – 0,755 [0,653; 0,873]; 0,0002 / KHK-Ereignisse – 0,783 [0,687; 0,892]; 0,0003 / Schwere KHK-Ereignisse – 0,772 [0,661; 0,902]; 0,0012 / Kardiovaskuläre Ereignisse – 0,784 [0,691; 0,888]; 0,0001).

Für die beiden Mortalitätsendpunkte „Kardiovaskulärer Tod“ und „KHK-bedingter Tod“ zeigte sich in der Gesamt- und der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (vgl. Tabelle 4-24). Im Interaktionstest zeigte sich für diese Endpunkte jeweils in der Gesamtpopulation ein Beleg für Heterogenität in der Subgruppenanalyse nach LDL-C-Konzentration im Serum zu Baseline (<100, ≥100 mg/dl). Die Effekte waren in den Kategorien nicht gleichgerichtet. Es lag jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Alirocumab gegenüber der Vergleichsintervention bei Patienten mit einer LDL-C-Konzentration von ≥100 mg/dl zu Baseline vor (HR [95 %-KI]; p-Wert: Kardiovaskulärer Tod – 0,692 [0,521; 0,919]; 0,0099 / KHK-bedingter Tod – 0,718 [0,527; 0,979]; 0,0326). Für Patienten <100 mg/dl zu Baseline zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.



Tabelle 4-60: Subgruppeneffekte nach LDL-C zu Baseline (&lt;100, ≥100 mg/dl) in der Studie OUTCOMES zum CSED

Zeit	Kontrolle <sup>a</sup>			Alirocumab <sup>b</sup>			Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup>		Interaktions p-Wert
	N	MW (SD)	LSM (SE)	N	MW (SD)	LSM (SE)	LSMD (SE) [95 %-KI]; p-Wert	SMD [95 %-KI]	
		mg/dl	%		mg/dl	%	%		
<b>Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration von Baseline zum Auswertungszeitpunkt</b>									
<i>OUTCOMES</i>									
Gesamtpopulation									
Baseline	9460	92,3 (30,8)	12,4 (0,5)	9461	92,4 (31,1)	-29,0 (0,5)	-41,4 (0,7) [-42,7; -40,1]; <0,0001	1,0 (45,0) [0,9; 1,00]	<0,0001
CSED	8181	99,5 (40,2)		8340	59,9 (41,7)				
<100 mg/dl									
Baseline	6645	77,2 (13,8)	18,8 (0,6)	6647	77,2 (13,8)	-25,1 (0,6)	-43,9 (0,8) [-45,5; -42,2] <0,0001	1,0 (45,8) [1,0; 1,0]	
CSED	5834	90,8 (33,0)		5898	54,3 (36,1)				
≥100 mg/dl									
Baseline	2815	127,9 (30,6)	-2,8 (0,9)	2814	128,5 (30,8)	-38,5 (0,9)	-35,7 (1,3) [-38,2; -33,2] <0,0001	0,8 (45,8) [0,8; 0,9]	
CSED	2347	121,2 (47,6)		2442	73,4 (50,2)				
mST-Population									
Baseline	4372	91,1 (30,6)	13,3 (0,7)	4416	91,7 (31,4)	-27,5 (0,7)	-40,8 (1,0) [-42,8; -38,8]; <0,0001	0,9 (46,0) [0,9; 1,00]	<0,0001
CSED	3756	98,9 (40,5)		3892	60,8 (42,5)				
<100 mg/dl									
Baseline	3119	76,5 (14,0)	20,3 (0,9)	3151	76,9 (13,8)	-23,8 (0,9)	-44,1 (1,2) [-46,5; -41,7] <0,0001	1,0 (46,7) [0,9; 1,1]	
CSED	2723	91,2 (34,0)		2791	55,1 (36,5)				
≥100 mg/dl									
Baseline	1253	127,4 (30,6)	-3,7 (1,4)	1265	128,8 (32,2)	-37,1 (1,4)	-33,4 (1,9) [-37,2; -29,7] <0,0001	0,8 (46,7) [0,7; 0,9]	
CSED	1033	119,1 (48,6)		1101	75,1 (52,3)				
<sup>a</sup> Kontrolle: OUTCOMES – Placebo + intensivierte Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT; <sup>b</sup> Alirocumab: OUTCOMES – Alirocumab + intensivierte Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT Statistik: OUTCOMES – MMRM: Die Mittelwerte nach der Methode der kleinsten Quadrate, Standardfehler und p-Werte wurden mittels MMRM bestimmt. Das Modell beinhaltet die festen kategorischen Effekte „Behandlungsgruppe“, „Randomisierungsstratum“, „Subgruppenmerkmal“, „Zeitpunkt“ und die Interaktionen „Behandlung nach Zeitpunkt“,									

Zeit	Kontrolle <sup>a</sup>			Alirocumab <sup>b</sup>			Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup>		Interaktions p-Wert
	N	MW (SD)	LSM (SE)	N	MW (SD)	LSM (SE)	LSMD (SE) [95 %-KI]; p-Wert	SMD [95 %-KI]	
		mg/dl	%		mg/dl	%	%		
<p>„Stratum nach Zeitpunkt“, „Subgruppenfaktor nach Zeitpunkt“, „Behandlungsgruppen nach Subgruppenfaktor“ und „Behandlungsgruppen nach Subgruppenfaktor nach Zeitpunkt. Des Weiteren sind die festen kontinuierlichen Kovariablen „Baseline-LDL-C“ und der Interaktionsterm „Baseline-LDL-C nach Zeitpunkt“ integriert. Patienten mit einem Baseline-Wert und einem Post-Baseline-Wert in mindestens einem der im Modell verwendeten Analysefenster wurden in die Analyse einbezogen.</p> <p>SMD: Die Berechnung der standardisierten Mittelwertsdifferenzen erfolgte nach Hedges´g. Es wurde jeweils der Betrag der Mittelwertsdifferenzen herangezogen.</p> <p>CSED: Studienende (<i>Common Study End Date</i>); ITT: Intent-To-Treat-Population; KI: Konfidenzintervall; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; LDL-C: <i>low-density-lipoprotein</i>-Cholesterin; LSM: Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate (<i>Least Square Mean</i>); LSMD: Differenz der LSMs; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (<i>mixed-effect model with repeated measures</i>); mST: Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>standard error</i>); SMD: Standardisierte Mittelwertsdifferenz</p>									

Im Endpunkt „Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration“, zeigte sich für alle Patienten unter Alirocumab-Behandlung in der Gesamt- und mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber der Vergleichsintervention (vgl. Tabelle 4-33). Im Interaktionstest zeigte sich für beide Analysepopulationen jeweils ein Beleg für Heterogenität des Behandlungseffektes aufgrund der LDL-C-Konzentration zu Baseline mit den Kategorien <100 mg/dl und ≥100 mg/dl. In den Subgruppenanalysen zeigte sich in beiden Kategorien jeweils ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil unter Alirocumab-Behandlung gegenüber der Vergleichsintervention (siehe Tabelle 4-60).

Zusammenfassend zeigten die Subgruppenanalysen nach „LDL-C zu Baseline“, dass in der Gesamtpopulation Patienten mit einer Ausgangskonzentration von ≥100 mg/dl LDL-C im Blut besonders stark von einer Alirocumab-Behandlung profitieren, da durch die effizientere Senkung der LDL-C-Konzentration eine statistisch signifikante Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse gegenüber der Vergleichstherapie beobachtet werden konnte.

### **Subgruppenmerkmal Statindosis zum Zeitpunkt der Randomisierung**

Im Subgruppenmerkmal Statindosis zum Zeitpunkt der Randomisierung („Hochdosis Atorvastatin/Rosuvastatin“, „Jedes andere Statin“, „Kein Statin“) zeigte sich ein Beleg für Heterogenität des Behandlungseffekts in vier Endpunkten in jeweils einer der Analysepopulationen.

Tabelle 4-61: Subgruppeneffekte nach Statindosis zum Zeitpunkt der Randomisierung in der Studie OUTCOMES zum CSED

		Kontrolle <sup>a</sup>		Alirocumab <sup>b</sup>		Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup>	Interaktions-p-Wert
	Subgruppe	N	n (%)	N	n (%)	HR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>d</sup>	
<b>Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)</b>							
mST		4373	70 (1,6)	4417	48 (1,1)	0,67 [0,47; 0,97]; 0,0326	0,0333
	Hochdosis Atorvastatin/Rosuvastatin	3903	58 (1,5)	3896	46 (1,2)	0,79 [0,54; 1,16]; 0,2217	
	Jedes andere Statin	470	12 (2,6)	521	2 (0,4)	0,15 [0,03; 0,66]; 0,0033	
	Kein Statin	0	0 (0)	0	0 (0)	-	
<b>Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung</b>							
gesamt		9462	828 (8,8)	9462	731 (7,7)	0,88 [0,79; 0,97]; 0,0094	0,0099
	Hochdosis Atorvastatin/Rosuvastatin	8431	712 (8,4)	8380	638 (7,6)	0,899 [0,808; 1,001]; 0,0511	
	Jedes andere Statin	804	55 (6,8)	849	62 (7,3)	1,028 [0,715; 1,478]; 0,8819	
	Kein Statin	227	61 (26,9)	233	31 (13,3)	0,465 [0,302; 0,716]; 0,0005	
<b>KHK-Ereignisse<sup>e</sup></b>							
gesamt		9462	1349 (14,3)	9462	1199 (12,7)	0,88 [0,81; 0,95]; 0,0013	0,0299
	Hochdosis Atorvastatin/Rosuvastatin	8431	1168 (13,9)	8380	1051 (12,5)	0,900 [0,828; 0,978]; 0,0128	
	Jedes andere Statin	804	99 (12,3)	849	97 (11,4)	0,906 [0,685; 1,199]; 0,4706	
	Kein Statin	227	82 (36,1)	233	51 (21,9)	0,555 [0,391; 0,787]; 0,0014-	
<sup>a</sup> Kontrolle: OUTCOMES – intensivierter Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT <sup>b</sup> Alirocumab: OUTCOMES – Alirocumab + intensivierter Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT <sup>c</sup> HR: bestimmt mit Cox-Regression; stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt) <sup>d</sup> p-Wert: zweiseitig; bestimmt mit Log-Rank-Test, stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt) <sup>e</sup> Kombinationsendpunkt aus folgenden klinischen Ereignissen: (1) Schwere kardiovaskuläre KHK-Ereignisse (KHK-bedingter Tod, Nicht-tödlicher Myokardinfarkt), (2) Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris, (3) Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung Dargestellt sind Effektmodifikationen für Endpunkte der Studie OUTCOMES, bei denen ein signifikanter Interaktionstest für die dargestellte Subgruppe (p<0,05) vorlag. CSED: Studienende ( <i>Common Study End Date</i> ); HR: Hazard Ratio; KHK: Koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; mST: Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie							

Für die Endpunkte „Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)“, „Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung“ und „KHK-Ereignisse“ zeigte sich in der Gesamt- und

der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Alirocumab gegenüber der Vergleichsintervention (vgl. Tabelle 4-27 und Tabelle 4-30).

Im Interaktionstest zeigte sich für den Endpunkt „Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)“ ein Beleg für Heterogenität in der mST-Population. Der Effekt war für den Gesamtpunkt und die beiden Kategorien „Hochdosis Atorvastatin/Rosuvastatin“ und „Kein Statin“ gleichgerichtet. Ein statistisch signifikanter Vorteil für Alirocumab gegenüber der Vergleichsintervention lag nur für Patienten der Kategorie „Jedes andere Statin“ vor (HR [95 %-KI]: 0,15 [0,03; 0,66];  $p=0,0033$ ). Die mST-Population umfasste per Definition keine statinintoleranten Patienten. Daher liegen in dieser Analysepopulation keine Daten für diese Kategorie vor.

In den Endpunkten „Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung“ und „KHK-Ereignisse“ zeigte sich im Interaktionstest ein Beleg für einen heterogenen Behandlungseffekt in der Gesamtpopulation.

Im Endpunkt „Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung“ war der Effekt in den drei Subgruppenkategorien nicht gleichgerichtet. Patienten unter Hochdosis Atorvastatin/Rosuvastatin bzw. Patienten ohne Statin zum Zeitpunkt der Randomisierung zeigten einen numerischen Vorteil für Alirocumab gegenüber der Vergleichsintervention. Dieser war für die statinintoleranten Patienten statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,465 [0,302; 0,716];  $p=0,0005$ ; siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.2.3). Patienten, die mit einem anderen Statin zum Zeitpunkt der Randomisierung behandelt wurden, zeigten einen numerischen, jedoch keinen statistisch signifikanten, Nachteil für Alirocumab.

Im Kombinationsendpunkt „KHK-Ereignisse“ war der Effekt in den drei Subgruppenkategorien gleichgerichtet. Es zeigte sich jeweils ein numerischer Vorteil für Alirocumab gegenüber der Vergleichsintervention. Für Patienten unter Hochdosis Atorvastatin/Rosuvastatin-Behandlung bzw. Patienten ohne Statinbehandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (statinintolerante) war dieser Vorteil statistisch signifikant (HR [95 %-KI];  $p$ -Wert: Hochdosis Atorvastatin/Rosuvastatin – 0,900 [0,828; 0,978]; 0,0128 / Kein Statin – 0,555 [0,391; 0,787]; 0,0014; siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.2.3).

Tabelle 4-62: Subgruppeneffekte nach Statindosis zum Zeitpunkt der Randomisierung in der Studie OUTCOMES zum CSED

Zeit	Kontrolle <sup>a</sup>			Alirocumab <sup>b</sup>			Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup>		Interaktions p-Wert
	N	MW (SD)	LSM (SE)	N	MW (SD)	LSM (SE)	LSMD (SE) [95 %-KI]; p-Wert	SMD [95 %-KI]	
		mg/dl	%		mg/dl	%	%		
<b>Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration</b>									
<i>OUTCOMES</i>									
Gesamtpopulation									
Baseline	9460	92,3 (30,8)	12,4 (0,5)	9461	92,4 (31,1)	-29,0 (0,5)	-41,4 (0,7) [-42,7; -40,1]; <0,0001	1,0 [0,9; 1,00]	0,0442
CSED	8181	99,5 (40,2)		8340	59,9 (41,7)				
Hochdosis Atorvastatin/Rosuvastatin									
Baseline	8430	90,8 (29,0)	12,1 (0,5)	8380	90,8 (29,4)	-28,7 (0,5)	-40,8 (0,7) [-42,2; -39,4] <0,0001	1,0 [0,9; 1,0]	
CSED	7303	98,3 (39,3)		7400	59,8 (41,6)				
Jedes andere Statin									
Baseline	803	93,2 (29,0)	14,0 (1,7)	848	93,8 (29,1)		-45,5 (2,3) [-50,1; -41,0] <0,0001	1,1 [1,0; 1,2]	
CSED	692	101,8 (39,6)		738	57,9 (40,6)	-31,6 (1,7)			
Kein Statin									
Baseline	227	145,4 (48,5)	19,9 (3,2)	233	147,7 (44,7)	-28,4 (3,2)	-48,3 (4,4) [-57,0; -39,6] <0,0001	1,1 [0,9; 1,3]	
CSED	186	137,3 (56,3)		203	69,6 (45,5)				
<sup>a</sup> Kontrolle: OUTCOMES – Placebo + intensivierete Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT; <sup>b</sup> Alirocumab: OUTCOMES – Alirocumab + intensivierete Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT Statistik: OUTCOMES – MMRM: Die Mittelwerte nach der Methode der kleinsten Quadrate, Standardfehler und p-Werte wurden mittels MMRM bestimmt. Das Modell beinhaltet die festen kategorischen Effekte „Behandlungsgruppe“, „Randomisierungsstratum“, „Subgruppenmerkmal“, „Zeitpunkt“ und die Interaktionen „Behandlung nach Zeitpunkt“, „Stratum nach Zeitpunkt“, „Subgruppenfaktor nach Zeitpunkt“, „Behandlungsgruppen nach Subgruppenfaktor“ und „Behandlungsgruppen nach Subgruppenfaktor nach Zeitpunkt“. Des Weiteren sind die festen kontinuierlichen Kovariablen „Baseline-LDL-C“ und der Interaktionsterm „Baseline-LDL-C nach Zeitpunkt“ integriert. Patienten mit einem Baseline-Wert und einem Post-Baseline-Wert in mindestens einem der im Modell verwendeten Analysefenster wurden in die Analyse einbezogen. SMD: Die Berechnung der standardisierten Mittelwertsdifferenzen erfolgte nach Hedges´g. Es wurde jeweils der Betrag der Mittelwertsdifferenzen herangezogen. CSED: Studienende ( <i>Common Study End Date</i> ); ITT: Intent-To-Treat-Population; KI: Konfidenzintervall; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; LDL-C: <i>low-density-lipoprotein</i> -Cholesterin; LSM: Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate ( <i>Least Square Mean</i> ); LSMD: Differenz der LSMs; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen ( <i>mixed-effect model with repeated measures</i> ); mST: Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; SD: Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> ); SE: Standardfehler ( <i>standard error</i> ); SMD: Standardisierte Mittelwertsdifferenz									

Auch im Endpunkt „Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration“, zeigte sich für alle Patienten unter Alirocumab-Behandlung in der Gesamt- und mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber der Vergleichsintervention (vgl. Tabelle 4-33). Im Interaktionstest zeigte sich ein Beleg für Heterogenität des Behandlungseffektes aufgrund der Statindosis zum Zeitpunkt der Randomisierung („Hochdosis Atorvastatin/Rosuvastatin“, „Jedes andere Statin“, „Kein Statin“) in der Gesamtpopulation. In den Subgruppenanalysen zeigte sich in allen drei Kategorien jeweils ein numerischer Vorteil unter Alirocumab-Behandlung gegenüber der Vergleichsintervention (Tabelle 4-62). Der Effekt war in allen Subgruppenauswertungen gleichgerichtet und jeweils klinisch relevant.

#### ***Subgruppenanalysen weiterer Endpunkte***

In allen weiteren Subgruppenmerkmalen ergaben sich für die patientenrelevanten Endpunkte der Studie OUTCOMES im Interaktionstest keine Belege für Interaktionen zwischen dem Behandlungseffekt und der jeweiligen Subgruppe. Es wird daher von einem homogenen Effekt über alle untersuchten Subgruppen ausgegangen. Entsprechend der zuvor beschriebenen Methodik wird für Endpunkte ohne positiven Interaktionstest auf eine detaillierte Darstellung der Subgruppenergebnisse verzichtet, da nicht von einer Effektmodifikation auszugehen ist.

#### **4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalyse zu den Endpunkten der Studie COMBO II**

Nachfolgend sind die Interaktions-p-Werte der Subgruppenmerkmale für die patientenrelevanten Endpunkte der Studie COMBO II dargestellt. Für Endpunkte, deren Interaktionstest signifikant war ( $p < 0,05$ ), wird anschließend eine detaillierte Subgruppenanalyse dargestellt. Die Ergebnisse aus Subgruppenanalysen mit nicht-signifikanten Interaktionstests ( $p \geq 0,05$ ) werden nicht dargestellt, da entsprechend der beschriebenen Methodik nicht von einer Effektmodifikation ausgegangen werden kann. Für eine Übersicht a priori und post hoc definierter Subgruppen siehe Tabelle 4-4.

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

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Interaktionstests für die Subgruppenmerkmale in der Studie COMBO II

<i>COMBO II</i>		p-Werte der Interaktion									
Subgruppe	Endpunkt	Geschlecht		Alter		Region		Baseline LDL-C		Maximal tolerierte Statin-Vortherapie	
		gesamt	mST	gesamt	mST	gesamt	mST	gesamt	mST	gesamt	mST
<b>Morbidität – LDL-C-Reduktion</b>											
Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration von Baseline bis Woche 104		0,3084	0,9746	0,1674	0,3677	<b>0,0456</b>	0,2074	0,1036	0,3282	0,9298	-
Anteil der Patienten mit LDL-C <70 mg/dl zu Woche 104		0,7075	0,4025	0,2914	0,2215	0,0521	0,5183	0,4074	0,9511	0,6296	-
<b>Sicherheit</b>											
Unerwünschte Ereignisse		0,3319	0,3936	0,8486	0,9651	0,1873	0,0687	0,6402	0,8840	0,9984	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)		0,0542	0,6057	0,6884	0,1529	0,8289	0,7514	0,8468	0,8892	0,9719	-
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse		0,9759	0,9434	0,1548	0,5374	0,2523	0,1586	0,8000	0,8366	0,7645	-
Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge		0,8755	0,9794	0,6114	0,7420	0,7140	0,9998	0,9260	0,9734	0,1981	-
Auswertungen zu Woche 104. Geschlecht: männlich, weiblich; Alter: <65, ≥65-<75, ≥75 Jahre; Region: Nordamerika, Ost-, Westeuropa, Rest der Welt; Baseline LDL-C: <100, ≥100 mg/dl; Maximal tolerierte Statin-Vortherapie (mST): ja, nein KHK: Koronare Herzkrankheit; LDL-C: <i>low-density-lipoprotein</i> -Cholesterin; MACE: Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse ( <i>Major Adverse Cardiovascular Event</i> ); mST: Patienten mit maximaler bzw. maximal tolerierter Statin-Vortherapie											

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

Tabelle 4-64: Subgruppeneffekte nach Region zum Zeitpunkt der Randomisierung in der Studie COMBO II zu Woche 104

		Kontrolle <sup>a</sup>			Alirocumab <sup>b</sup>			Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup>		Interaktionsp-Wert
Zeit		N	MW (SD)	LSM (SE)	N	MW (SD)	LSM (SE)	LSMD (SE) [95 %-KI]; p-Wert	SMD [95 %-KI]	
			mg/dl	%		mg/dl	%	%		
<b>Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration</b>										
<i>COMBO II</i>										
gesamt	Baseline	240	104,5 (34,1)		467	108,3 (36,5)				0,0456
	Woche 104 (≙ Monat 24)	193	85,3 (41,9)	-15,2 (2,4)	388	57,5 (41,2)	-44,2 (1,7)	-28,9 (3,0) [-34,7; -23,1]; <0,0001	0,8 (34,7) [0,7; 1,00]	
	Nordamerika	79	100,3 (33,2)	-14,9 (4,5)	151	100,4 (26,6)	-37,9 (3,2)	-23,0 (5,5) [-33,8; -12,2]; <0,0001	0,6 (38,6) [0,3; 0,9]	
	Westeuropa	36	92,5 (23,0)	-15,6 (6,0)	72	94,8 (32,0)	-51,1 (4,4)	-35,5 (7,2) [-49,7; -21,4]; <0,0001	1,2 (28,3) [0,8; 1,7]	
	Osteuropa	73	112,1 (38,4)	-20,9 (4,3)	143	116,0 (40,0)	-42,4 (3,1)	-21,5 (5,2) [-31,7; -11,3]; <0,0001	0,6 (34,7) [0,3; 0,9]	
	Rest der Welt	52	108,6 (33,3)	-9,2 (5,2)	101	119,0 (41,6)	-50,6 (3,7)	-41,4 (6,2) [-53,7; -29,2]; <0,0001	1,3 (34,0) [0,9; 1,6]	



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

Zeit	Kontrolle <sup>a</sup>			Alirocumab <sup>b</sup>			Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup>		Interaktionsp-Wert
	N	MW (SD)	LSM (SE)	N	MW (SD)	LSM (SE)	LSMD (SE) [95 %-KI]; p-Wert	SMD [95 %-KI]	
		mg/dl	%		mg/dl	%	%		

Auswertungen zu Woche 104.

<sup>a</sup>Kontrolle: COMBO II – Ezetimib (10 mg q.d.) + Statin-basierte Hintergrundtherapie ± andere LMT

<sup>b</sup>Alirocumab: COMBO II – Alirocumab + Statin-basierte Hintergrundtherapie ± andere LMT

Statistik:

COMBO II – MMRM: Die Mittelwerte nach der Methode der kleinsten Quadrate, Standardfehler und p-Werte wurden mittels MMRM bestimmt. Das Modell beinhaltet die festen kategorischen Effekte „Behandlungsgruppe“, „Randomisierungsstratum“, „Zeitpunkt“, „Behandlung nach Zeitpunkt“ und „Strata-zu-Zeitpunkt-Interaktion“. Des Weiteren sind die festen kontinuierlichen Kovariablen „Baseline-LDL C“ und der Interaktionsterm „Baseline-LDL C\*Zeitpunkt“ integriert. Patienten mit einem Baseline-Wert und einem Post-Baseline-Wert in mindestens einem der im Modell verwendeten Analysefenster wurden in die Analyse einbezogen.

SMD: Die Berechnung der standardisierten Mittelwertsdifferenzen erfolgte nach Hedges´g. Es wurde jeweils der Betrag der Mittelwertsdifferenzen herangezogen.

KI: Konfidenzintervall; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; LDL-C: *low-density-lipoprotein*-Cholesterin; LSM: Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate (*Least Square Mean*); LSMD: Differenz der LSMs; mST: Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SE: Standardfehler (*standard error*); SMD: Standardisierte Mittelwertsdifferenz

**Subgruppenanalyse für Endpunkte mit positivem Interaktionstest**

Über alle Endpunkte der Studie COMBO II ergab sich nur ein Beleg für einen heterogenen Behandlungseffekt. Dieser lag im Subgruppenmerkmal Region für den Endpunkt „Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration zu Woche 104“ vor und ist nachfolgend dargestellt und diskutiert.

***Subgruppenmerkmal Region (Nordamerika, Westeuropa, Osteuropa, Rest der Welt)***

In der Subgruppe Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt) zeigte sich ein Beleg für Heterogenität im Endpunkt „Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration“ in der Gesamtpopulation.

Im Morbiditätsendpunkt „Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration“ zeigte sich in der Studie COMBO II für alle Patienten unter Alirocumab-Behandlung in der Gesamt- und mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vorthherapie) ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber der Vergleichsintervention (vgl. Tabelle 4-33).

Auch in der Subgruppenanalyse zeigte sich für diesen Endpunkt für alle Regionen ein statistisch signifikanter Vorteil von Alirocumab gegenüber der Vergleichsintervention (LSMD [95 %-KI]; p-Wert: Nordamerika – -23,0 [-33,8; -12,2]; <0,0001 / Westeuropa – -35,5 [-49,7; -21,4]; <0,0001; Osteuropa – -21,5 [-31,7; -11,3]; <0,0001 / Rest der Welt – -41,4 [-53,7; -29,2]; <0,0001).

**4.3.1.3.2.3 Teilanwendungsgebiet D2: statinintolerante Patienten**

Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie zum einen in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal tolerierten Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, zum anderen als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.

Das zugelassene, oben benannte Anwendungsgebiet von Alirocumab gemäß Fachinformation [1] wurde vom G-BA in vorausgehenden Nutzenbewertungsverfahren in drei Teilanwendungsgebiete untergliedert [54]:

- Teilanwendungsgebiet D1: Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt
- Teilanwendungsgebiet D2: Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikation nicht infrage kommt (statinintolerante Patienten)
- Teilanwendungsgebiet D3: Patienten, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Die erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse, der das vorliegende Dossier zugrunde liegt, umfasst die beiden Teilanwendungsgebiete D1 und D2 [55].

Neue Daten zur Teilanwendungsgebiet D1 wurden in den Studien OUTCOMES und COMBO II erhoben und sind ausführlich im vorausgehenden Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellt.

Die Studie OUTCOMES schloss auch statinintolerante Patienten ein. Diese machten insgesamt 2,4 % der gesamten Studienpopulation aus. Dabei handelte es sich um Patienten, bei denen eine bestätigte Unverträglichkeit gegenüber mindestens zwei verschiedenen Statinen in niedriger Dosierung vorlag. Statinintolerante Patienten bekamen eine Statin-freie lipidmodifizierende Therapie. Der Prüfarzt musste nach sorgfältiger Prüfung der individuellen Umstände entscheiden, ob für einzelne Patienten eine angemessene lipidmodifizierende Therapie verfügbar war oder ob keine lipidmodifizierenden Therapieoptionen zur Verfügung standen. Dazu wurden aktuelle Befunde geprüft und Rücksprache sowohl mit dem Patienten, als auch dem behandelnden Allgemeinmediziner und Kardiologen geführt.

37,7 % der statinintoleranten Patienten im Alirocumab- und 40,1 % im Vergleichsarm bekamen aufgrund ärztlicher Entscheidung neben der Studienmedikation keine weitere lipidmodifizierende Therapie (siehe auch Tabelle 4-65). Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten im Teilanwendungsgebiet D2 ist eine statinfreie lipidmodifizierende Monotherapie.

Da für die statinintoleranten Patienten im Vergleichsarm der Studie OUTCOMES unklar ist, ob die Vorgaben hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausreichend erfüllt sind, werden die Daten lediglich informativ als Subgruppe ausgewertet und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-65: Charakterisierung der lipidmodifizierenden Hintergrundtherapie der statinintoleranten Patienten in der Studie OUTCOMES

<i>OUTCOMES</i>	Teilanwendungsgebiet D2: statinintolerante Patienten	
	Kontrolle	Alirocumab
Randomisierte Studienpopulation N	227	233
Andere LMT ohne Statine n (%)	136 (59,9)	146 (62,7)
Keine Statine oder andere LMT n (%)	91 (40,1)	87 (37,3)

Von einem Vergleich des Behandlungseffekts statinintoleranter Patienten unter Alirocumab gegenüber der zVT im Abschnitt „4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel“ wurde daher abgesehen. Daten zum Teilanwendungsgebiet D2 (statinintolerante Patienten) wurden im Rahmen der Subgruppenanalyse „Statindosis zur Randomisierung“ in der Kategorie „Kein Statin“ erhoben und sind im vorliegenden Dossier nur ergänzend als Subgruppenanalysen dargestellt und diskutiert.

## Mortalität

Allgemeine Angaben zur Operationalisierung, dem Verzerrungspotenzial, der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse und der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.

Tabelle 4-66: Teilanwendungsgebiet D2 (statinintolerante Patienten) – Ergebnisse zu Mortalitätsendpunkten in der ITT-Population

<i>OUTCOMES</i>	<b>Kontrolle<sup>a</sup></b> n (%)	<b>Alirocumab<sup>b</sup></b> n (%)	<b>Alirocumab<sup>b</sup> vs. Kontrolle<sup>a</sup></b> HR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>d</sup>
N (gesamt)	227	233	
<b>Mortalität</b>			
Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität)	12 (5,3)	13 (5,6)	1,005 [0,459; 2,203]; 0,9335
Kardiovaskulärer Tod	8 (3,5)	9 (3,9)	1,031 [ 0,398; 2,672]; 0,8829
KHK-bedingter Tod	7 (3,1)	6 (2,6)	0,787 [0,265; 2,343]; 0,7208
<sup>a</sup> Kontrolle: Placebo ± Statin-freie LMT <sup>b</sup> Alirocumab: Alirocumab ± Statin-freie LMT <sup>c</sup> HR: bestimmt mit Cox-Regression; stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt) <sup>d</sup> p-Wert: bestimmt mit Log-Rank-Test, stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt) HR: Hazard Ratio; ITT: Intent-To-Treat-Population; KHK: Koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; mST: Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis im Beobachtungszeitraum			

In der Studie OUTCOMES wurden Daten zur Mortalität anhand von drei separaten Endpunkten erhoben: Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Tod, KHK-bedingter Tod.

Für statinintolerante Patienten zeigte sich in keinem der erhobenen Mortalitätsendpunkte ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

## Morbidität: Kardiovaskuläre Ereignisse

Allgemeine Angaben zur Operationalisierung, dem Verzerrungspotenzial, der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse und der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.

Tabelle 4-67: Teilanwendungsgebiet D2 (statinintolerante Patienten) – Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie „Morbidity – Kardiovaskuläre Ereignisse“ in der ITT-Population

<i>OUTCOMES</i>	<b>Kontrolle<sup>a</sup></b> n (%)	<b>Alirocumab<sup>b</sup></b> n (%)	<b>Alirocumab<sup>b</sup> vs. Kontrolle<sup>a</sup></b> HR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>d</sup>
N (gesamt)	227	233	
<b>Morbidity</b>			
Kardiovaskuläre Ereignisse (Einzelkomponenten)			
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	51 (22,5)	34 (14,6)	0,615 [0,398; 0,949]; 0,0297
Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)	8 (3,5)	6 (2,6)	0,685 [0,238; 1,975]; 0,2574
Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris	0	2 (0,9)	NC [NC]; 0,1533
Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung	61 (26,9)	31 (13,3)	0,465 [0,302; 0,716]; 0,0005
Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz	7 (3,1)	9 (3,9)	1,218 [0,454; 3,270]; 0,5217
Venöse thromboembolische Ereignisse	1 (0,4)	5 (2,1)	4,890 [0,571; 41,683]; 0,0857
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	3 (1,3)	7 (3,0)	2,251 [0,582; 8,706]; 0,2282
Kardiovaskuläre Ereignisse (Kombinationsendpunkte)			
Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) <sup>e</sup>	59 (26,0)	42 (18,0)	0,645 [0,434; 0,959]; 0,0361
KHK-Ereignisse <sup>f</sup>	82 (36,1)	51 (21,9)	0,555 [0,391; 0,787]; 0,0014
Schwere KHK-Ereignisse <sup>g</sup>	55 (24,2)	37 (15,9)	0,614 [0,405; 0,931]; 0,0232
Kardiovaskuläre Ereignisse <sup>h</sup>	84 (37,0)	58 (24,9)	0,614 [0,439; 0,858]; 0,0064
Tod jeglicher Ursache oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall	60 (26,4)	45 (19,3)	0,678 [0,461; 0,998]; 0,0574
<p><sup>a</sup> Kontrolle: Placebo ± Statin-freie LMT</p> <p><sup>b</sup> Alirocumab: Alirocumab ± Statin-freie LMT</p> <p><sup>c</sup> HR: bestimmt mit Cox-Regression; stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt)</p> <p><sup>d</sup> p-Wert: bestimmt mit Log-Rank-Test, stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt)</p> <p><sup>e</sup> Kombinationsendpunkt aus folgenden klinischen Ereignissen: (1) Tod durch koronare Herzkrankheit, (2) Jeglicher nicht-tödlicher Myokardinfarkt, (3) Tödlicher und nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall, (4) Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris</p> <p><sup>f</sup> Kombinationsendpunkt aus folgenden klinischen Ereignissen: (1) Schwere kardiovaskuläre KHK-Ereignisse (KHK-bedingter Tod, Nicht-tödlicher Myokardinfarkt), (2) Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris, (3) Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung</p> <p><sup>g</sup> Kombinationsendpunkt aus folgenden klinischen Ereignissen: (1) KHK-bedingter Tod, (2) Nicht-tödlicher Myokardinfarkt</p> <p><sup>h</sup> Kombinationsendpunkt aus folgenden klinischen Ereignissen: (1) Nicht-tödliche KHK-Ereignisse (Nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris, Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung), (2) Kardiovaskulärer Tod, (3) Nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall</p> <p>HR: Hazard Ratio; ITT: Intent-To-Treat-Population; KHK: Koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; MACE: Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (<i>Major Adverse Cardiovascular Event</i>); mST: Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis im Beobachtungszeitraum; NC: nicht berechenbar</p>			

In der Studie OUTCOMES wurden patientenrelevante kardiovaskuläre Endpunkte in der Kategorie Morbidität erhoben. Diese wurden als Einzelkomponenten und in Form a priori definierter Kombinationsendpunkte ausgewertet.

Bei den kardiovaskulären Einzelkomponenten zeigte sich für „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ (HR [95 %-KI]: 0,615 [0,398; 0,949]; p=0,0297) und „Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung“ (HR [95 %-KI]: 0,465 [0,302; 0,716]; p=0,0005) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Alirocumab. In den Endpunkten „Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)“, „Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris“, „Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz“, „Venöse thromboembolische Ereignisse“ und „Periphere arterielle Verschlusskrankheit“ lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

In allen a priori definierten kardiovaskulären Kombinationsendpunkten zeigte sich ein numerischer Vorteil von Alirocumab gegenüber der Vergleichsintervention. Dieser Vorteil war statistisch signifikant für die Endpunkte „Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)“ (HR [95 %-KI]: 0,645 [0,434; 0,959]; p=0,0361), „KHK-Ereignisse“ (HR [95 %-KI]: 0,555 [0,391; 0,787]; p=0,0014), „Schwere KHK-Ereignisse“ (HR [95 %-KI]: 0,614 [0,405; 0,931]; p=0,0232) und „Kardiovaskuläre Ereignisse“ (HR [95 %-KI]: 0,614 [0,439; 0,858]; p=0,0064). Für den Endpunkt „Tod jeglicher Ursache oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall“ zeigte sich trotz fehlender statistischer Signifikanz ein deutlicher numerischer Vorteil für Alirocumab gegenüber der Vergleichsintervention.

### **Morbidität: LDL-C-Reduktion**

Allgemeine Angaben zur Operationalisierung, dem Verzerrungspotenzial, der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse und der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.

Tabelle 4-68: Teilanwendungsgebiet D2 (statinintolerante Patienten) – Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie „Morbidity – Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration“ in der ITT-Population

OUTCOMES	Kontrolle <sup>a</sup>			Alirocumab <sup>b</sup>			Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup>	
	N (gesamt)	MW (SD)	LSM (SE)	N	MW (SD)	LSM (SE)	LSMD (SE) [95 %-KI]; p-Wert	SMD [95 %-KI]
		mg/dl	%		mg/dl	%	%	
<b>Morbidity</b>								
Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration von Baseline bis zum Auswertungszeitpunkt								
Baseline	227	145,4 (48,5)		233	147,7 (44,7)			
Monat 12	196	140,4 (54,7)	14,7 (2,6)	213	64,7 (40,5)	-37,3 (2,6)	-52,1 (3,6) [-59,1; -45,0]; <0,0001	1,5 [1,3; 1,7]
Monat 24	175	135,9 (50,1)	16,8 (3,0)	190	66,8 (43,6)	-32,3 (3,0)	-49,1 (4,1) [-57,2; -41,0]; <0,0001	1,2 [1,0; 1,4]
Monat 36	68	139,6 (53,1)	18,3 (5,1)	90	62,8 (35,7)	-32,1 (4,6)	-50,4 (6,7) [-63,6; -37,3]; <0,0001	1,2 [0,9; 1,4]
Monat 48	8	154,0 (36,3)	34,0 (14,8)	19	72,9 (42,1)	-24,1 (10,6)	-58,1 (17,4) [-92,3; -23,9]; 0,0009	0,9 [0,5; 1,4]
CSED	186	137,3 (56,3)	19,9 (3,2)	203	69,6 (45,5)	-28,4 (3,2)	-48,3 (4,4) [-57,0; -39,6]; <0,0001	1,1 [0,9; 1,3]
<sup>a</sup> Kontrolle: Placebo ± Statin-freie LMT <sup>b</sup> Alirocumab: Alirocumab ± Statin-freie LMT Statistik: OUTCOMES – Pattern-Mixture Modell: Fehlende Werte während der Behandlungszeit wurden mehrfach imputiert unter Verwendung eines Modells unter der Annahme von zufälligem Fehlen ( <i>Missing at Random</i> ). Fehlende Werte während der Nachbehandlungszeit wurden mehrfach imputiert unter Verwendung von Zufallsverteilungen aus einer Normalverteilung, wobei der Mittelwert dem Baselinewert des Patienten entsprach (Imputationen = 10). LSM und SE wurden erhoben durch das Kombinieren von LSM und SE aus Kovarianzanalysen (ANCOVA) der verschiedenen imputierten Datensätze unter Verwendung der Rubin's Formel. Die ANCOVA-Modelle umfassen den festen kategorischen Effekt der „Behandlungsgruppe“ und die kontinuierliche fixe Kovariable „Baseline-LDL-C“. SMD: Die Berechnung der standardisierten Mittelwertsdifferenzen erfolgte nach Hedges'g. Es wurde jeweils der Betrag der Mittelwertsdifferenzen herangezogen. CSED: Studienende ( <i>Common Study End Date</i> ); ITT: Intent-To-Treat-Population; KI: Konfidenzintervall; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; LDL-C: <i>low-density-lipoprotein</i> -Cholesterin; LSM: Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate ( <i>Least Square Mean</i> ); LSMD: Differenz der LSMs; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; SD: Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> ); SE: Standardfehler ( <i>standard error</i> ); SMD: Standardisierte Mittelwertsdifferenz								

In der Studie OUTCOMES wurde die prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration im Blut als maßgeblicher Parameter für das kardiovaskuläre Risiko erhoben.

Es zeigte sich im Teilanwendungsgebiet statinintoleranter Patienten bis zum Studienende (CSED) im Interventionsarm eine mittlere Abnahme um -28,4 % gegenüber Baseline, während die LDL-C-Konzentration im Kontrollarm im Mittel um 19,9 % abnahm. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Alirocumab (LSMD [95%-KI]: -48,3 (4,4) [-57,0; -39,6];  $p < 0,0001$ ). Dieser Unterschied ist klinisch relevant (SMD [95%-KI]: 1,1 [0,9; 1,3]).

## Sicherheit

Allgemeine Angaben zur Operationalisierung, dem Verzerrungspotenzial, der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse und der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.5

Tabelle 4-69: Teilanwendungsgebiet D2 (statinintolerante Patienten) – Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie „Sicherheit“ in der Safety-Population

OUTCOMES	Kontrolle <sup>a</sup>	Alirocumab <sup>b</sup>	Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup>		
	(N=227)	(N=233)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	RD [95 %-KI]; p-Wert
	n (%)	n (%)			
<b>Sicherheit</b>					
UE	227 (92,5)	209 (89,7)	0,70 [0,37; 1,35]; 0,2919	0,97 [0,92; 1,03]; 0,2897	-2,8 %-P. [-8,4; 2,8]; 0,3274
SUE	78 (34,4)	90 (38,6)	1,20 [0,82; 1,76]; 0,3424	1,12 [0,88; 1,43]; 0,3431	4,3 %-P. [-5,0; 13,5]; 0,3648
Therapieabbruch aufgrund von UE	20 (8,8)	15 (6,4)	0,71 [0,36; 1,43]; 0,3391	0,73 [0,38; 1,39]; 0,3396	-2,4 %-P. [-7,7; 2,9]; 0,3789
UE mit Todesfolge	7 (3,1)	7 (3,0)	0,97 [0,34; 2,82]; 0,9605	0,73 [0,38; 1,39]; 0,3396	-2,4 %-P. [-7,7; 2,9]; 0,3789
<sup>a</sup> Kontrolle: Placebo ± Statin-freie LMT <sup>b</sup> Alirocumab: Alirocumab ± Statin-freie LMT KI: Konfidenzintervall; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; mST: Patienten mit maximaler bzw. maximal tolerierter Statin-Vortherapie; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis im Beobachtungszeitraum; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; %-P.: Prozentpunkte					

In der Studie OUTCOMES wurden „Unerwünschte Ereignisse“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“, „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ sowie „Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge“ im Rahmen der Sicherheit erhoben. In keinem dieser Endpunkte zeigte sich für das Teilanwendungsgebiet D2 (statinintolerante Patienten) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.



**Zusammenfassung zum Teilanwendungsgebiet D2: statinintolerante Patienten**

Im Teilanwendungsgebiet D2 (Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikation nicht infrage kommt; kurz statinintolerante) der Studie OUTCOMES konnte in den kardiovaskulären Morbiditätsendpunkten „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ und „Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung“, den a priori definierten kardiovaskulären Kombinationsendpunkten „Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)“, „KHK-Ereignisse“, „Schwere KHK-Ereignisse“ und „Kardiovaskuläre Ereignisse“ sowie dem Endpunkt zur LDL-C-Reduktion („Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration“), eines validen Surrogatparameters des kardiovaskulären Risikos, ein statistisch signifikanter Vorteil für Alirocumab gegenüber der Vergleichsintervention nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse für die statinintoleranten Patienten unterstreichen den bedeutenden Nutzen von Alirocumab als lipidsenkendes Therapieregime für Patienten mit ausgereizten medikamentösen Therapieoptionen. Trotz des starken Verlustes der statistischer Power konnte im Teilanwendungsgebiet, welches nur 2,4 % der gesamten Studienpopulation der Studie OUTCOMES umfasst, ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber der Vergleichsintervention hinsichtlich der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse nachgewiesen werden.

**4.3.1.3.2.4 Zusammenfassung zur Heterogenität des Behandlungseffektes in den Studien OUTCOMES und COMBO II**

Die Heterogenität des Behandlungseffektes patientenrelevanter Endpunkte wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Methodik untersucht. Dabei wurden alle im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan zu den jeweiligen Endpunkten a priori definierten als auch Effekte in post hoc definierten Subgruppen (siehe Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5) ausgewertet.

Insgesamt wurden in den 21 hier dargestellten patientenrelevanten Endpunkten 332 Testungen auf Heterogenität durchgeführt in denen 26 Beleg für eine Effektmodifikation beobachtet wurden. Alle traten in Endpunkten der Mortalität, der kardiovaskulären Morbidität oder ihres validen Surrogats LDL-C auf. 25 Effektmodifikationen wurden in der Studie OUTCOMES und einer in der Studie COMBO II nachgewiesen. Bei einer Fehlerwahrscheinlichkeit von 5 % kann davon ausgegangen werden, werden statistisch 17 falsch-positive Belege erwartet. Daher kann darauf geschlossen werden, dass über die Hälfte der beobachteten Effektmodifikationen in den Studien OUTCOMES und COMBO II kein realer heterogener Behandlungseffekt zugrunde lag.

Für die Subgruppenmerkmale „Alter“ und „LDL-C zu Baseline“ zeigte sich ein Beleg für einen heterogenen Behandlungseffekt für die gleiche Analysepopulation in gleich mehreren Endpunkten.

In der Subgruppe „Alter“ lag in der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) der Endpunkte „Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)“, „Tod jeglicher Ursache oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall“, „Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)“ und „Periphere arterielle Verschlusskrankheit“ ein Beleg für eine Heterogenität zwischen den Kategorien  $<65$  und  $\geq 65$  Jahre vor. Alle Effekte der Subgruppenanalysen waren jedoch gleichgerichtet und zeigten einen Vorteil von Alirocumab gegenüber der Vergleichsintervention. Die Effekte waren jeweils statistisch signifikant für Patienten  $\geq 65$  Jahren. Die fehlende statistische Signifikanz für den Vorteil von Alirocumab gegenüber der Vergleichsintervention für Patienten  $<65$  Jahre in der mST-Population lässt sich zum einen mit einer deutlich geringeren Ereignisrate bei diesen Patienten als bei Patienten  $\geq 65$  Jahren erklären. Auch insgesamt zu wenige Ereignisse für einen Endpunkt können die Ursache für eine fehlende statistische Signifikanz sein.

In der Subgruppe „LDL-C zu Baseline“ lag in der Gesamtpopulation der Kombinationsendpunkte „Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)“, „KHK-Ereignisse“, „Schwere KHK-Ereignisse“ und „Kardiovaskuläre Ereignisse“ sowie in den Mortalitätsendpunkten „Kardiovaskulärer Tod“, „KHK-bedingter Tod“ ein Beleg für Heterogenität zwischen den Kategorien  $<100$  mg/dl und  $\geq 100$  mg/dl LDL-C im Serum zu Baseline vor. Im Endpunkt „Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration“ lag ein Beleg in diesem Subgruppenmerkmal in beiden Analysepopulationen vor.

In den kardiovaskulären Kombinationsendpunkten und dem Endpunkt zur LDL-C-Reduktion waren die Effekte alle gleichgerichtet und zeigten einen Vorteil von Alirocumab gegenüber der Vergleichsintervention. Für den Endpunkt „Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration“ war der Effekt in beiden Kategorien signifikant. In den kardiovaskulären Kombinationsendpunkten waren die Effekte jeweils statistisch signifikant für Patienten mit einer LDL-C-Konzentration zu Baseline von  $\geq 100$  mg/dl. Für Patienten mit einer LDL-C-Konzentration zu Baseline von  $<100$  mg/dl lag lediglich ein numerischer Vorteil für Alirocumab gegenüber der Vergleichsintervention vor. Die fehlende statistische Signifikanz in dieser Kategorie lässt sich möglicherweise mit einer deutlich geringeren kardiovaskulären Ereignisrate bei diesen Patienten als bei jenen mit  $\geq 100$  mg/dl LDL-C zu Baseline erklären.

Für die beiden Mortalitätsendpunkte „Kardiovaskulärer Tod“ und „KHK-bedingter Tod“ zeigten sich in der Subgruppenanalyse gegenläufige Effekte. Ein statistisch signifikanter Vorteil ließ sich trotz einer geringen Ereignisrate in beiden Endpunkten für Patienten mit einer LDL-C-Konzentration  $\geq 100$  mg/dl zu Baseline nachweisen. Für die Gesamtauswertung dieser Endpunkte ergab sich nur ein numerischer, kein statistisch signifikanter Vorteil.

Auch in den Subgruppen Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt), Region (USA, Nicht-USA), Non-HDL-C-Wert zu Baseline und Statindosis zum Zeitpunkt der Randomisierung wurden vereinzelt Belege für eine Effektmodifikation festgestellt. Hier lag jedoch keine Häufung eines Heterogenitätsbeleges über mehrere Endpunkte innerhalb einer Analysepopulation vor, so dass in der Gesamtschau von Zufallsbefunden ausgegangen werden kann. Die Subgruppenanalysen einiger dieser

Endpunkte zeigten zudem einen statistisch signifikanten Vorteil für Alirocumab gegenüber der Vergleichsintervention in allen untersuchten Kategorien (OUTCOMES: „MACE“ in mST-Population nach Region USA/Nicht-USA, „Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration“ in Gesamt- und mST-Population in allen Subgruppen mit Heterogenitätsbeleg; COMBO II: „Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration“ in Gesamtpopulation nach Region Nordamerika/ Ost-/ Westeuropa/ Rest der Welt). Andere wiesen neben statistisch signifikanten Vorteilen in einigen Kategorien, auch numerische (nicht statistisch signifikante Nachteile) für Alirocumab auf. Aufgrund der Vielzahl der analysierten patientenrelevanten, insbesondere auch kardiovaskulären Endpunkte wird bei diesen vereinzelt festgestellten Heterogenitäten jedoch auf falsch-positive Zufallsbefunde ohne jegliche biologische oder physiologische Rationale geschlossen.

In der Subgruppenauswertung nach „Statindosis zur Randomisierung“ wurden in der Kategorie „Kein Statin“ ebenfalls Daten zum Teilanwendungsgebiet D2 (Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikation nicht infrage kommt; kurz statinintolerante Patienten) erhoben. Für statinintolerante Patienten konnte hier trotz des enormen Verlustes statistischer Power im Teilanwendungsgebiet (umfasst nur 2,4 % der gesamten Studienpopulation) ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber der Vergleichsintervention hinsichtlich der Prävention kardiovaskulärer Einzelkomponenten („Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“, „Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung“) sowie kardiovaskulärer Kombinationsendpunkte („Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)“, „KHK-Ereignisse“, „Schwere KHK-Ereignisse“, „Kardiovaskuläre Ereignisse“) nachgewiesen werden.

#### 4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

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

Für die Neubewertung von Alirocumab im vorliegenden Anwendungsgebiet auf der Grundlage neuer medizinischer Erkenntnisse konnten zwei relevante RCT identifiziert werden, die zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens herangezogen werden können, die Studien OUTCOMES und COMBO II. Beide Studien liefern neue klinische Daten zum Teilanwendungsgebiet D1 (Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt), das im Rahmen dieses Dossiers zur Ableitung eines Zusatznutzens für den Wirkstoff Alirocumab herangezogen werden. Für die Nutzenbewertung wurde in beiden Studien die Population der Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie (mST) ausgewertet. Diese wurde im Dossier ergänzend zur jeweiligen Gesamtpopulation dargestellt. Die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für das Teilanwendungsgebiet D1 sind nachfolgend für die Gesamt- und die mST-Population zusammengefasst.

Darüber hinaus konnten in der Studie OUTCOMES auch Daten zum Teilanwendungsgebiet D2 (Patienten, bei denen eine Statintherapie nicht infrage kommt; statinintolerante Patienten) im Rahmen von Subgruppenanalysen erhoben werden. Trotz des enormen Verlustes statistischer Power im Teilanwendungsgebiet (statinintolerante Patienten umfassen nur 2,4 % der gesamten Studienpopulation) konnte auch für diese Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber der Vergleichsintervention hinsichtlich der Prävention kardiovaskulärer Einzelkomponenten und Kombinationsendpunkte nachgewiesen werden. Da für die statinintoleranten Patienten (Teilpopulation D2) jedoch unklar ist, ob die Vorgaben hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausreichend erfüllt sind, werden die Daten lediglich deskriptiv als Subgruppe ausgewertet und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

#### **Mortalität**

In der Studie OUTCOMES wurden Daten zur Mortalität anhand von drei separaten Endpunkten erhoben: Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität), kardiovaskulärer Tod, KHK-bedingter Tod. In allen drei Mortalitätsendpunkten zeigte sich für beide Analysepopulationen (gesamt, mST) im Alirocumab-Arm eine numerische Verringerung der Sterberate gegenüber der zVT. Für die Gesamtmortalität war der Vorteil von Alirocumab gegenüber der Vergleichsintervention für beide Populationen statistisch signifikant.

In der Studie COMBO II wurden keine Daten zu prädefinierten Mortalitätsendpunkten erhoben.

***Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität)***

In der Gesamtpopulation starben während der Behandlungsphase 3,5 % der Patienten im Behandlungs- und 4,1 % im Kontrollarm (Tabelle 4-24). Das Risiko eines Todes jeglicher Ursache unter Alirocumab-Behandlung war um 15 % geringer als unter einer intensivierten Statin-basierten Hintergrundtherapie ( $\pm$  andere LMT). In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) starben 3,0 % der Patienten im Behandlungs- und 3,7 % im Kontrollarm (Tabelle 4-24). Das Risiko eines Todes jeglicher Ursache unter Alirocumab-Behandlung war um 20,8 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Trotz eines Verlustes statistischer Power in der mST-Population gegenüber der Gesamtpopulation war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in beiden Analysepopulationen statistisch signifikant (gesamt: HR [95 %-KI]: 0,85 [0,73; 0,98];  $p=0,0261$  / mST: HR [95 %-KI]: 0,792 [0,629; 0,997];  $p=0,0464$ ).

***Kardiovaskulärer Tod***

In der Gesamtpopulation starben während der Behandlungsphase 2,5 % der Patienten im Behandlungs- und 2,9 % im Kontrollarm aufgrund einer kardiovaskulären Ursache. Somit war ein kardiovaskuläres Ereignis die mit Abstand häufigste Todesursache in der Population der Studie OUTCOMES. Das Risiko eines kardiovaskulären Todes unter Alirocumab-Behandlung war 12 % geringer als unter einer intensivierten Statin-basierten Hintergrundtherapie ( $\pm$  andere LMT). In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) starben 2,1 % der Patienten im Behandlungs- und 2,6 % im Kontrollarm aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses (Tabelle 4-24). Das Risiko eines kardiovaskulären Todes unter Alirocumab-Behandlung war um 20 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war in beiden Analysepopulationen aufgrund der geringen Ereignisrate statistisch nicht signifikant, der Effekt jedoch gleichgerichtet (gesamt: HR [95 %-KI]: 0,88 [0,74; 1,05];  $p=0,1528$  / mST: HR [95 %-KI]: 0,80 [0,60; 1,05];  $p=0,1044$ ).

***KHK-bedingter Tod***

In der Gesamtpopulation starben während der Behandlungsphase 2,2 % der Patienten im Behandlungs- und 2,3 % im Kontrollarm einen KHK-bedingten Tod (Tabelle 4-24). Das Risiko eines KHK-bedingten Todes unter Alirocumab-Behandlung war 8 % geringer als unter einer intensivierten Statin-basierten Hintergrundtherapie ( $\pm$  andere LMT). In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) starben 1,7 % der Patienten im Behandlungs- und 2,2 % im Kontrollarm aufgrund eines KHK-Ereignisses. Das Risiko eines KHK-bedingten Todes unter Alirocumab-Behandlung war um 22 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war aufgrund der geringen Ereignisrate für beide Analysepopulationen statistisch nicht signifikant (gesamt: HR [95 %-KI]: 0,92 [0,76; 1,11];  $p=0,3824$  / mST: HR [95 %-KI]: 0,78 [0,58; 1,06];  $p=0,1091$ ).

## Morbidität

In der Studie OUTCOMES wurden patientenrelevante kardiovaskuläre Endpunkte in der Kategorie Morbidität erhoben. Diese wurden als Einzelkomponenten und in Form a priori definierter Kombinationsendpunkte ausgewertet.

In der Studie COMBO II wurden keine Daten zu prädefinierten kardiovaskulären Morbiditätsendpunkten erhoben.

### ***Morbidität: Kardiovaskuläre Ereignisse (Einzelkomponenten)***

Die Morbiditätsdaten der Studie OUTCOMES zeigen in allen a priori definierten kardiovaskulären Einzelkomponenten einen numerischen Vorteil in der Reduktion der erhobenen kardiovaskulären Ereignisse für Patienten unter Alirocumab-Behandlung im Vergleich zur zVT. Dieser Vorteil zeigte sich sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der mST-Population und ist in den Endpunkten „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“, „Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)“, „Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung“ und „Periphere arterielle Verschlusskrankheit“ statistisch signifikant.

#### *Nicht-tödlicher Myokardinfarkt*

In der Gesamtpopulation erlitten während der Behandlungsphase 6,6 % der Patienten im Behandlungs- und 7,6 % im Kontrollarm einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt (Tabelle 4-27). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 14 % geringer als unter einer intensivierten Statin-basierten Hintergrundtherapie ( $\pm$  andere LMT). In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) erlitten 6,8 % der Patienten im Behandlungs- und 8,0 % im Kontrollarm einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt (Tabelle 4-27). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 17 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Trotz eines Verlustes statistischer Power in der mST-Population war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für beide Analysepopulationen statistisch signifikant (gesamt: HR [95 %-KI]: 0,86 [0,77; 0,96];  $p=0,0058$  / mST: HR [95 %-KI]: 0,83 [0,71; 0,97];  $p=0,0171$ )

#### *Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)*

In der Gesamtpopulation erlitten während der Behandlungsphase 1,2 % der Patienten im Behandlungs- und 1,6 % im Kontrollarm einen ischämischen Schlaganfall (Tabelle 4-27). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 27 % geringer als unter einer intensivierten Statin-basierten Hintergrundtherapie ( $\pm$  andere LMT). In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) erlitten 1,1 % der Patienten im Behandlungs- und 1,6 % im Kontrollarm einen ischämischen Schlaganfall (Tabelle 4-27). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war hier um 33 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Trotz eines Verlustes statistischer Power in der mST-Population war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für beide Analysepopulationen statistisch signifikant (gesamt: HR [95 %-KI]: 0,73 [0,57; 0,93];  $p=0,0097$  / mST: HR [95 %-KI]: 0,67 [0,47; 0,97];  $p=0,0326$ ).

*Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris*

In der Gesamtpopulation wurden während der Behandlungsphase 0,4 % der Patienten im Behandlungs- und 0,6 % im Kontrollarm aufgrund einer instabilen Angina pectoris hospitalisiert (Tabelle 4-27). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 39 % geringer als unter einer intensivierten Statin-basierten Hintergrundtherapie ( $\pm$  andere LMT). In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) wurden 0,5 % der Patienten im Behandlungs- und 0,8 % im Kontrollarm aufgrund einer instabilen Angina pectoris hospitalisiert (Tabelle 4-27). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war auch hier um 39 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war aufgrund des Verlustes statistischer Power in der mST-Population nur in der Gesamtpopulation statistisch signifikant (gesamt: HR [95 %-KI]: 0,61 [0,41; 0,92];  $p=0,0177$  / mST: HR [95 %-KI]: 0,61 [0,36; 1,02];  $p=0,0567$ ).

*Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung*

In der Gesamtpopulation erfolgte während der Behandlungsphase bei 7,7 % der Patienten im Behandlungs- und 8,8 % im Kontrollarm eine Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung (Tabelle 4-27). Das Risiko einer Revaskularisierung unter Alirocumab-Behandlung war um 12 % geringer als unter einer intensivierten Statin-basierten Hintergrundtherapie ( $\pm$  andere LMT). In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) erfolgte bei 8,0 % der Patienten im Behandlungs- und 9,1 % im Kontrollarm eine Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung (Tabelle 4-27). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war hier um 13,5 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Trotz eines Verlustes statistischer Power in der mST-Population war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für beide Analysepopulationen statistisch signifikant (gesamt: HR [95 %-KI]: 0,88 [0,79; 0,97];  $p=0,0094$  / mST HR [95 %-KI]: 0,865 [0,749; 0,998];  $p=0,0462$ ).

*Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz*

In der Gesamtpopulation wurden während der Behandlungsphase 1,9 % der Patienten im Behandlungs- und im Kontrollarm aufgrund einer Herzinsuffizienz hospitalisiert (Tabelle 4-27). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 2 % geringer als unter einer intensivierten Statin-basierten Hintergrundtherapie ( $\pm$  andere LMT). In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) wurden 1,7 % der Patienten im Behandlungs- und 2,0 % im Kontrollarm aufgrund einer Herzinsuffizienz hospitalisiert (Tabelle 4-27). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war hier um 13 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war in beiden Analysepopulationen statistisch nicht signifikant (gesamt: HR [95 %-KI]: 0,98 [0,79; 1,20];  $p=0,8357$  / mST: HR [95 %-KI]: 0,87 [0,64; 1,19];  $p=0,3833$ ).

*Venöse thromboembolische Ereignisse*

In der Gesamtpopulation trat während der Behandlungsphase bei 0,4 % der Patienten im Behandlungs- und 0,6 % im Kontrollarm ein venöses thromboembolisches Ereignis auf (Tabelle 4-27). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 33 % geringer als unter einer intensivierten Statin-basierten Hintergrundtherapie ( $\pm$  andere LMT).

In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) trat bei 0,4 % der Patienten im Behandlungs- und 0,7 % im Kontrollarm ein venöses thromboembolisches Ereignis auf (Tabelle 4-27). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 44 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war in beiden Analysepopulationen statistisch nicht signifikant (gesamt: HR [95 %-KI]: 0,67 [0,44; 1,01];  $p=0,0556$  / mST: HR [95 %-KI]: 0,56 [0,32; 1,01];  $p=0,0500$ ).

#### *Periphere arterielle Verschlusskrankheit*

In der Gesamtpopulation trat während der Behandlungsphase bei 1,1 % der Patienten im Behandlungs- und 1,5 % im Kontrollarm eine pAVK auf (Tabelle 4-27). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 31 % geringer als unter einer intensivierten Statin-basierten Hintergrundtherapie ( $\pm$  andere LMT). In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) trat bei 1,3 % der Patienten im Behandlungs- und 1,8 % im Kontrollarm eine pAVK auf (Tabelle 4-27). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 29 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Trotz eines Verlustes statistischer Power in der mST-Population war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für beide Analysepopulationen statistisch signifikant (gesamt: HR [95 %-KI]: 0,69 [0,54; 0,89];  $p=0,0042$  / mST: HR [95 %-KI]: 0,71 [0,507; 0,998];  $p=0,0475$ ).

#### ***Morbidität: Kardiovaskuläre Ereignisse (Kombinationsendpunkte)***

Die Morbiditätsdaten der Studie OUTCOMES zeigen in allen a priori definierten kardiovaskulären Kombinationsendpunkten einen statistisch signifikanten Vorteil für Patienten unter Alirocumab-Behandlung im Vergleich zur zVT in beiden Analysepopulationen (gesamt, mST).

#### *Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)*

Der Kombinationsendpunkt „Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)“ setzte sich aus folgenden klinischen Ereignissen zusammen: „Tod durch koronare Herzkrankheit“, „Jeglicher nicht-tödlicher Myokardinfarkt“, „Tödlicher und nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall“ sowie „Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris“.

In der Gesamtpopulation traten während der Behandlungsphase bei 9,5 % der Patienten im Behandlungs- und 11,1 % im Kontrollarm schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) auf (Tabelle 4-30). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 15 % geringer als unter einer intensivierten Statin-basierten Hintergrundtherapie ( $\pm$  andere LMT). In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) erlitten 9,2 % der Patienten im Behandlungs- und 11,5 % im Kontrollarm ein schweres unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (Tabelle 4-30). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 22 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Trotz eines



Verlustes statistischer Power in der mST-Population war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für beide Analysepopulationen statistisch signifikant (gesamt: HR [95 %-KI]: 0,85 [0,78; 0,93];  $p=0,0003$  / mST: HR [95 %-KI]: 0,78 [0,68; 0,89];  $p=0,0002$ ).

#### *KHK-Ereignisse*

Der Kombinationsendpunkt „KHK-Ereignisse“ setzte sich aus folgenden klinischen Ereignissen zusammen: „Schwere KHK-Ereignisse (KHK-bedingter Tod, Nicht-tödlicher Myokardinfarkt)“, „Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris“ sowie „Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung“.

In der Gesamtpopulation traten während der Behandlungsphase bei 12,7 % der Patienten im Behandlungs- und 14,3 % im Kontrollarm KHK-Ereignisse auf (Tabelle 4-30). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 12 % geringer als unter einer intensivierten Statin-basierten Hintergrundtherapie ( $\pm$  andere LMT). In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) erlitten 12,8 % der Patienten im Behandlungs- und 14,6 % im Kontrollarm ein KHK-Ereignis (Tabelle 4-30). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 14 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Trotz eines Verlustes statistischer Power in der mST-Population war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für beide Analysepopulationen statistisch signifikant (gesamt: HR [95 %-KI]: 0,88 [0,81; 0,95];  $p=0,0013$  / mST: HR [95 %-KI]: 0,86 [0,77; 0,96];  $p=0,0082$ ).

#### *Schwere KHK-Ereignisse*

Der Kombinationsendpunkt „Schwere KHK-Ereignisse“ setzte sich aus folgenden klinischen Ereignissen zusammen: „KHK-bedingter Tod“ und „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“.

In der Gesamtpopulation traten während der Behandlungsphase bei 8,4 % der Patienten im Behandlungs- und 9,5 % im Kontrollarm schwere KHK-Ereignisse auf (Tabelle 4-30). Das Risiko eines Ereignisses unter Behandlung mit Alirocumab war um 12 % geringer als unter einer intensivierten Statin-basierten Hintergrundtherapie ( $\pm$  andere LMT). In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) erlitten 8,1 % der Patienten im Behandlungs- und 9,7 % im Kontrollarm ein schweres KHK-Ereignis (Tabelle 4-30). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 18 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Trotz eines Verlustes statistischer Power in der mST-Population war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für beide Analysepopulationen statistisch signifikant (gesamt: HR [95 %-KI]: 0,88 [0,80; 0,96];  $p=0,0060$  / mST: HR [95 %-KI]: 0,82 [0,71; 0,94];  $p=0,0055$ ).

#### *Kardiovaskuläre Ereignisse*

Der Kombinationsendpunkt „Kardiovaskuläre Ereignisse“ setzte sich aus folgenden klinischen Ereignissen zusammen: „Nicht-tödliche KHK-Ereignisse (Nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris, Ischämie-

bedingte koronare Revaskularisierung)“, „Kardiovaskulärer Tod“ sowie „Nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall“.

In der Gesamtpopulation trat während der Behandlungsphase bei 13,7 % der Patienten im Behandlungs- und 15,6 % im Kontrollarm ein kardiovaskuläres Ereignis auf (Tabelle 4-30). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 13 % geringer als unter einer intensivierten Statin-basierten Hintergrundtherapie ( $\pm$  andere LMT). In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) hatten 13,7 % der Patienten im Behandlungs- und 15,9 % im Kontrollarm ein kardiovaskuläres Ereignis (Tabelle 4-30). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 15 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Trotz eines Verlustes statistischer Power in der mST-Population war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für beide Analysepopulationen statistisch signifikant (gesamt: HR [95 %-KI]: 0,87 [0,81; 0,94];  $p=0,0003$  / mST: HR [95 %-KI]: 0,85 [0,76; 0,94];  $p=0,0027$ )

#### *Tod jeglicher Ursache oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall*

In der Gesamtpopulation trat während der Behandlungsphase bei 10,3 % der Patienten im Behandlungs- und 11,9 % im Kontrollarm entweder Tod jeglicher Ursache oder ein nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder ein nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall auf (Tabelle 4-30). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 14 % geringer als unter einer intensivierten Statin-basierten Hintergrundtherapie ( $\pm$  andere LMT). In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) trat bei 9,8 % der Patienten im Behandlungs- und 12,0 % im Kontrollarm Tod jeglicher Ursache oder ein nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder ein nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall auf (Tabelle 4-30). Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 20 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Trotz eines Verlustes statistischer Power in der mST-Population war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für beide Analysepopulationen statistisch signifikant (gesamt: HR [95 %-KI]: 0,86 [0,79; 0,93];  $p=0,0003$  / mST: HR [95 %-KI]: 0,80 [0,70; 0,91];  $p=0,0005$ ).

#### ***Morbidität: LDL-C-Reduktion***

##### *Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration*

In den Studien OUTCOMES und COMBO II wurde die prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration im Blut als maßgeblicher Parameter für das kardiovaskuläre Risiko erhoben. In beiden Studien zeigte sich unter Alirocumab-Behandlung eine deutlich größere prozentuale Senkung des LDL-C-Wertes im Blut im Vergleich zur zVT über den Studienzeitraum.

In der Studie OUTCOMES zeigte sich in der Gesamtpopulation bis zum finalen Auswertzeitpunkt zu Studienende (CSED) im Interventionsarm eine mittlere Abnahme um 29,0 % gegenüber Baseline, während die LDL-C-Konzentration im Kontrollarm sogar im Mittel um 12,4 % zunahm. In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) zeigte sich bis zum finalen Auswertzeitpunkt zu Studienende (CSED) im Behandlungsarm eine mittlere Abnahme um 27,5 % gegenüber Baseline, während die

LDL-C-Konzentration im Kontrollarm sogar im Mittel um 13,3 % zunahm. Trotz eines Verlustes statistischer Power in der mST-Population war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für beide Analysepopulationen statistisch signifikant (gesamt: LSMD [95%-KI]: -41,4 % [-42,7; -40,1];  $p < 0,0001$  / mST: LSMD [95%-KI]: -40,8 % [-42,8; -38,8];  $p < 0,0001$ ). Dieser Unterschied ist jeweils klinisch relevant (gesamt: SMD [95%-KI]: 1,0 [0,9; 1,0] / mST: 0,9 [0,9; 1,0]) (siehe Tabelle 4-33).

In der Studie COMBO II zeigte sich in der Gesamtpopulation bis zum Auswertzeitpunkt in Woche 104 eine mittlere Abnahme der LDL-C-Konzentration um 44,2 % im Interventions- und um 15,2 % im Kontrollarm gegenüber Baseline. In der mST-Population zeigte sich bis zum Auswertzeitpunkt in Woche 104 eine mittlere Abnahme der LDL-C-Konzentration um 44,4 % im Interventions- und um 15,8 % im Kontrollarm gegenüber Baseline. Trotz eines Verlustes statistischer Power in der mST-Population war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für beide Analysepopulationen statistisch signifikant (gesamt: LSMD [95%-KI]: -28,9 % [-34,7; -23,1];  $p < 0,0001$  / mST: LSMD [95%-KI]: -28,6 [-36,3; -20,9];  $p < 0,0001$ ). Dieser Unterschied war jeweils klinisch relevant (gesamt: SMD [95%-KI]: 0,8 [0,7; 1,00] / mST: SMD [95%-KI]: 0,8 [0,6; 1,00]) (siehe Tabelle 4-33).

#### *Anteil der Patienten mit LDL-C-Konzentration < 70 mg/dl*

In der Studie COMBO II wurde der Anteil der Patienten ausgewertet, welcher den Zielwert der lipidmodifizierenden Therapie von 70 mg/dl LDL-C zu Woche 104 unterschritten.

In der Gesamtpopulation wiesen zu Woche 104 59,1 % der Patienten im Interventions- und 32,5 % der Patienten im Kontrollarm eine LDL-C-Konzentration < 70 mg/dl auf (Tabelle 4-34). Die Wahrscheinlichkeit, den Zielwert von 70 mg/dl LDL-C zu unterschreiten, war in der Alirocumab-Gruppe 82 % höher als in der Kontrollgruppe. In der mST-Population (Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie) wiesen zu Woche 104 64,0 % der Patienten im Interventions- und 36,0 % der Patienten im Kontrollarm eine LDL-C-Konzentration < 70 mg/dl auf (Tabelle 4-34). Die Wahrscheinlichkeit, den Zielwert von 70 mg/dl LDL-C zu unterschreiten, war in der Interventionsgruppe 78 % höher als in der Kontrollgruppe. Trotz eines Verlustes statistischer Power in der mST-Population war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für beide Analysepopulationen statistisch signifikant (gesamt: RR [95 %-KI]: 1,82 [1,49; 2,22];  $< 0,0001$  / mST: RR [95 %-KI]: 1,78 [1,40; 2,26];  $< 0,0001$ ).

### ***Zusammenfassung zur Mortalität und Morbidität***

Zusammenfassend zeigte sich in allen erhobenen patientenrelevanten Endpunkten zur Mortalität und Morbidität in beiden Analysepopulationen (gesamt, mST) jeweils ein numerischer Vorteil für Alirocumab gegenüber der Vergleichsintervention. Statistisch signifikant war der Unterschied jeweils in beiden Analysepopulationen (gesamt, mST) für die kardiovaskulären Endpunkte

- „Gesamtmortalität“
- „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“
- „Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)“
- „Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung“
- „Periphere arterielle Verschlusskrankheit“,

für alle erhobenen kardiovaskulären Kombinationsendpunkte

- „Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)“
- „KHK-Ereignisse“
- „Schwere KHK-Ereignisse“
- „Kardiovaskuläre Ereignisse“
- „Tod jeglicher Ursache oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall“

sowie für die Endpunkte zur LDL-C-Reduktion (als valides Surrogat für das kardiovaskuläre Risiko)

- „Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration“
- „Anteil der Patienten mit LDL-C-Konzentration <70 mg/dl“

Die mST-Population umfasst Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie (gemäß anerkannter Definition durch das IQWiG im Rahmen der Neubewertung zum Wirkstoff Evolocumab [56]). Diese machten in der Studie OUTCOMES 46,4 % und in der Studie COMBO II 55,8 % der Patienten der Gesamtpopulation aus. Die Auswertung der mST-Population geht daher mit einem großen Verlust der bei der Studienplanung berechneten statistischen Power einher. Trotzdem konnten für die Mehrheit der Morbiditätsendpunkte statistisch signifikante Vorteile in der Gesamt- sowie in der mST-Population für Alirocumab gezeigt werden.

Es lässt sich ableiten, dass eine Einschränkung der Patientenpopulation auf die mST-Population zur Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der Vergleichsintervention medizinisch nicht sinnvoll ist, da die Ergebnisse der mST-Population auf die Gesamtpopulation übertragbar sind. Aufgrund dieser Tatsache werden zur

Zusatznutzenableitung die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen (siehe Abschnitt 4.4).

## Sicherheit

### *Gesamtrate unerwünschter Ereignisse*

In den Studien OUTCOMES und COMBO II zeigte sich in beiden Analysepopulationen (gesamt, mST) hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse jeweils ein numerischer Vorteil unter Alirocumab-Behandlung gegenüber der Vergleichsintervention. Dieser war in der Studie OUTCOMES für die Gesamtpopulation signifikant (RR [95 %-KI]: 0,98 [0,968; 0,999];  $p=0,0348$ ). Dabei traten UE mit schwerer Intensität in beiden Studien und beiden Analysepopulationen jeweils seltener unter Alirocumab als unter der Vergleichstherapie auf (siehe Tabelle 4-38). Am häufigsten waren in beiden Studien UE der Systemorganklassen „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.5.1).

### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*

In der Studie OUTCOMES zeigte sich in beiden Analysepopulationen (gesamt, mST) hinsichtlich der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil unter Alirocumab-Behandlung gegenüber der Vergleichsintervention (RR [95 %-KI];  $p$ -Wert: gesamt – 0,94 [0,89; 0,98]; 0,0108 / mST – 0,91 [0,85; 0,98];  $p=0,0097$ ). In der Studie COMBO II zeigte sich in beiden Analysepopulationen (gesamt, mST) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.5.2).

In der Studie OUTCOMES traten am häufigsten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Systemorganklassen „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Herzerkrankungen“ auf. Diese waren in beiden Analysepopulationen (gesamt, mST) jeweils im Alirocumab-Arm seltener. In der Studie COMBO II waren schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Systemorganklasse „Herzerkrankungen“ am häufigsten. Sie traten zwischen den beiden Behandlungsarmen etwa gleich häufig auf.

### *Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse*

In den Studien OUTCOMES und COMBO II zeigten sich in beiden Analysepopulationen (gesamt, mST) hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse die in beiden Studien zu einem Therapieabbruch führten, waren den Systemorganklassen „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (insbesondere Myalgie) und „Erkrankungen des Nervensystems“ zugeordnet (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5.3).

### *Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge*

In den Studien OUTCOMES und COMBO II zeigte sich in beiden Analysepopulationen (gesamt, mST) hinsichtlich unerwünschter Ereignisse mit Todesfolge jeweils ein numerischer Vorteil unter Alirocumab-Behandlung gegenüber der Vergleichsintervention. Dieser war in der Studie OUTCOMES für die Gesamtpopulation signifikant (RR [95 %-KI]: 0,81 [0,67; 0,99]; p=0,0385) (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.5.4).

### *Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)*

In den Studien OUTCOMES und COMBO II traten am häufigsten UESI der Gruppen „Allergische Ereignisse“ und „Diabetes mellitus oder diabetische Komplikationen“ sowie „Leberfunktionsstörungen“ auf. Ein statistisch signifikanter Vorteil für Alirocumab lag in der Studie OUTCOMES sowohl für die Gesamt- als auch für die mST-Population in der Vermeidung von UESI der Gruppen „Neuer Diabetes mellitus“ (RR [95 %-KI]; p-Wert: gesamt – 0,89 [0,80; 0,99]; 0,0253 / mST – 0,82 [0,70; 0,95]; 0,0092) und „Diabetes mellitus oder diabetische Komplikationen“ (RR [95 %-KI]; p-Wert: gesamt – 0,89 [0,81; 0,97]; 0,0085 / mST – 0,85 [0,75; 0,98]; 0,0203) gegenüber der Vergleichsgruppe vor.

Ein statistisch signifikanter Nachteil zeigte sich in der Studie OUTCOMES in beiden Analysepopulationen für Alirocumab gegenüber der Vergleichsgruppe im UESI „Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle“ (RR [95 %-KI]; p-Wert: gesamt – 1,77 [1,50; 2,15]; <0,0001 / mST – 1,68 [1,33; 2,12]; <0,0001) (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.5.5).

### *Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse*

In der Studie COMBO II zeigten sich in beiden Analysepopulationen (gesamt, mST) hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse sowie aller einzeln erhobenen kardiovaskulären Sicherheitsendpunkte („KHK-bedingter Tod“, „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“, „Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich“, „Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris“, „Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz“ und „Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung“) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

### *Zusammenfassung zur Sicherheit*

Zusammenfassend zeigte sich in den Sicherheitsanalysen ein statistisch signifikanter Vorteil für Alirocumab gegenüber der Vergleichstherapie in der Vermeidung unerwünschter Ereignisse, insbesondere der Vermeidung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse, die zum Tod führen. Hinsichtlich prädefinierter unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse lag ein statistisch signifikanter Vorteil von Alirocumab gegenüber der Vergleichstherapie in der Vermeidung eines Diabetes mellitus oder diabetische Komplikationen sowie in der Vermeidung der Neuentstehung eines Diabetes mellitus vor. Demgegenüber steht ein statistisch signifikanter Nachteil hinsichtlich des Auftretens lokaler Reaktionen an der Injektionsstelle unter Alirocumab.

## Subgruppen

Bei der Untersuchung auf Effektmodifikationen zeigten sich in den Studien OUTCOMES und COMBO II über alle Endpunkte hinweg 26 Beleg für eine Heterogenität des Behandlungseffekts.

Für die Subgruppenmerkmale „Alter“ und „LDL-C zu Baseline“ zeigte sich in der Studie OUTCOMES ein Beleg für einen heterogenen Behandlungseffekt für die gleiche Analysepopulation in gleich mehreren Endpunkten.

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Alter“ lag in der mST-Population für die Endpunkte „Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)“, „Tod jeglicher Ursache oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall“, „Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)“ und „Periphere arterielle Verschlusskrankheit“ ein Beleg für eine Heterogenität zwischen den Kategorien <65 und  $\geq$ 65 Jahre vor. In beiden Altersgruppen zeigte sich jeweils ein Vorteil von Alirocumab gegenüber der Vergleichsintervention. Die Behandlungseffekte waren jeweils statistisch signifikant für Patienten ab 65 Jahren.

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „LDL-C zu Baseline“ lag in der Gesamtpopulation für die Kombinationsendpunkte „Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)“, „KHK-Ereignisse“, „Schwere KHK-Ereignisse“ und „Kardiovaskuläre Ereignisse“ sowie in den Mortalitätsendpunkten „Kardiovaskulärer Tod“ und „KHK-bedingter Tod“ ein Beleg für eine Heterogenität zwischen den Kategorien <100 und  $\geq$ 100 mg/dl LDL-C im Serum zu Baseline vor. Im Endpunkt „Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration“ lag ein Beleg in diesem Subgruppenmerkmal in beiden Analysepopulationen vor.

In den kardiovaskulären Kombinationsendpunkten zeigten alle Effekte einen Vorteil von Alirocumab gegenüber der Vergleichsintervention. Für den Endpunkt „Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration“ war der Effekt in beiden Kategorien signifikant. In den kardiovaskulären Kombinationsendpunkten waren die Effekte jeweils statistisch signifikant für Patienten mit einer LDL-C-Konzentration zu Baseline von  $\geq$ 100 mg/dl. Für die beiden Mortalitätsendpunkte „Kardiovaskulärer Tod“ und „KHK-bedingter Tod“ zeigten sich in der Subgruppenanalyse gegenläufige Effekte. Ein statistisch signifikanter Vorteil ließ sich trotz einer geringen Ereignisrate in beiden Endpunkten für Patienten mit einer LDL-C-Konzentration  $\geq$ 100 mg/dl zu Baseline nachweisen.

Auch in den Subgruppen Geschlecht (männlich, weiblich), Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt), Region (USA, Nicht-USA), Non-HDL-C-Wert zu Baseline und Statindosis zum Zeitpunkt der Randomisierung wurden vereinzelt Belege für eine Effektmodifikation festgestellt. Hier lag jedoch keine Häufung eines Heterogenitätsbeleges über mehrere Endpunkte innerhalb einer Analysepopulation vor, so dass in der Gesamtschau von Zufallsbefunden ausgegangen werden kann.

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt



#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-71: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt

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

Tabelle 4-72: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch/niedrig>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>	<hoch/niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt

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

Tabelle 4-74: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

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

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Es werden keine nicht-randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

##### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-75: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Es werden keine nicht-randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-76: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-77: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Es werden keine nicht-randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

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

Es werden keine nicht-randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

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

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Es werden keine nicht-randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

Es werden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

**4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen**

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

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

Es werden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

**4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

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

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

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

Es werden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

**4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen****4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Es werden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

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

Es werden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

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

Es werden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

#### **4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen**

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

Es werden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.



## 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Für die Neubewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Alirocumab für das Teilanwendungsgebiet D1 (Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt) liegt neue medizinische Evidenz aus zwei Phase-III-Studien vor, ODYSSEY OUTCOMES und ODYSSEY COMBO II im folgenden OUTCOMES und COMBO II genannt.

Die für das Teilanwendungsgebiet D1 vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie der maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung (mLMT) wurde in beiden Studien umgesetzt. Die diätische Therapie war eine Grundlage beider Studien. In der Studie OUTCOMES wurde zudem eine patientenindividuelle Eskalation der lipidmodifizierenden Therapie in der Run-In-Phase durchgeführt. In der Studie COMBO II erhielten Patienten im Vergleichsarm neben der Fortführung ihrer bestehenden stabilen lipidmodifizierenden Therapie (LMT) zusätzlich Ezetimib als Therapieeskalation.

Bei den Studien OUTCOMES und COMBO II handelt es sich jeweils um randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multinationale und multizentrische Studien. Sie entsprechen der Evidenzstufe Ib und damit der zweithöchsten Evidenzstufe für klinische Studien laut Verfahrensordnung des G-BA (5. Kapitel, §5 Abs. 6). Die Gruppenzuteilung fand verdeckt mittels IWRS oder IVRS statt. Die Randomisierung war jeweils stratifiziert; in der Studie OUTCOMES nach Region; in der Studie COMBO II nach vorausgegangenem Myokardinfarkt oder ischämischen Schlaganfall (ja/nein), Statindosierung (Hochdosistherapie mit 40 oder 80 mg Atorvastatin oder 20 oder 40 mg Rosuvastatin versus Simvastatin in jeglicher Dosierung, <40 mg Atorvastatin oder <20 mg Rosuvastatin) und geographischer Region. Daher kann von einer grundsätzlichen Gleichheit der Behandlungsarme innerhalb beider Studien ausgegangen werden. Die interne Validität der Studien war dementsprechend gewährleistet. Zudem waren sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal in Bezug auf die Studienmedikation verblindet. Die Erhebung und Auswertung der Endpunkte erfolgte zentral und ebenfalls verblindet. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. In beiden Studien kann daher sowohl endpunktübergreifend als auch auf Endpunktebene von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und somit einer hohen Aussagesicherheit ausgegangen werden.

Die in diesen Studien erhobenen und im Rahmen des Dossiers dargestellten Endpunkte zur Mortalität, Morbidität (kardiovaskuläre Morbidität als Einzelkomponenten u. kombinierte Endpunkte, LDL-C-Reduktion als valides Surrogat für das kardiovaskuläre Risiko) und Sicherheit sind in ihrer Gesamtheit valide und patientenrelevant (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.2).

Zusammenfassend sind die vorliegenden Nachweise valide und patientenrelevant und haben eine sehr hohe Aussagesicherheit.

Für beide Studien erfolgt neben der Darstellung der Gesamtpopulation eine gesonderte Auswertung der Patienten, die unter einer maximal tolerierten Statin-Vortherapie ihre LDL-C-Zielwerte nicht erreichten (mST-Population; Kriterien gemäß anerkannter Definition durch das IQWiG im Rahmen der Neubewertung zum Wirkstoff Evolocumab). Die Untersuchungen zur Mortalität, Morbidität und Sicherheit zeigen, dass die Ergebnisse der mST-Population auf die Gesamtpopulation übertragbar sind. Jedoch ist die statistische Nachweiskraft der Studien bei alleiniger Betrachtung der Teilpopulation gemindert, da die Studien auf ein größeres Patientenkollektiv gepowert waren. Im Rahmen der Zusatznutzenableitung werden die Ergebnisse der Gesamt- und ergänzend auch der mST-Population dargestellt, zur Zusatznutzenableitung werden jedoch lediglich die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen (Abschnitt 4.4.2).

Für die Neubewertung des Teilanwendungsgebiets D2 (Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikation nicht infrage kommt) können ebenfalls Daten aus der Studie OUTCOMES herangezogen werden. Die Daten zum Teilanwendungsgebiet D2 werden im Dossier jedoch nur ergänzend dargestellt und nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen, da unklar ist, ob die Vorgaben hinsichtlich der zVT ausreichend erfüllt sind. In der Studie COMBO II waren statinintolerante Patienten explizit ausgeschlossen. Weitere Evidenz zur Bewertung des patientenrelevanten medizinischen Nutzens von Alirocumab in diesem Teilanwendungsgebiet konnte nicht identifiziert werden.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Studien OUTCOMES und COMBO II im Hinblick auf die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Alirocumab für das Teilanwendungsgebiet D1 (Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt) zusammengefasst.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

#### **4.4.2.1 Teilanwendungsgebiet D1: Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt**

Zur Bewertung des Zusatznutzens im Teilanwendungsgebiet D1 (Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt) wurden die kontrollierten, randomisierten Studien OUTCOMES und COMBO II herangezogen. Die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten sowie das sich daraus ableitende Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV sind in Tabelle 4-79 dargestellt. Der Übersichtlichkeit halber ist die Darstellung auf das jeweilige Effektmaß reduziert, das zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird:

- Hazard Ratio bei Ereigniszeitanalysen
- Risk Ratio bei binären Endpunkten
- Standardisierte Mittelwertsdifferenz zu Baseline nach Hedges´g

Für beide Studien erfolgte neben der Darstellung der Gesamtpopulation eine gesonderte Auswertung der Patienten, die unter einer maximal tolerierten Statin-Vortherapie ihre LDL-C-Zielwerte nicht erreichten (mST-Population; Kriterien gemäß anerkannter Definition durch das IQWiG im Rahmen der Neubewertung zum Wirkstoff Evolocumab).

Die Untersuchungen zur Mortalität, Morbidität und Sicherheit zeigten, dass die Ergebnisse der mST-Population auf die Gesamtpopulation übertragbar sind. Es zeigten sich keine Modifikationen des Behandlungseffekts durch eine initiale maximal tolerierte Statindosis. Jedoch ist die statistische Nachweiskraft der Studien bei alleiniger Betrachtung der Teilpopulation vermindert, da die Studien auf ein größeres Patientenkollektiv gepowert waren. Im Rahmen der Zusatznutzenableitung werden die Ergebnisse der Gesamt- und ergänzend auch der mST-Population dargestellt, zur Zusatznutzenableitung werden jedoch lediglich die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

Tabelle 4-79: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Alirocumab

<b>Endpunkt STUDIE</b>	<b>Population</b>	<b>Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß von Zusatznutzen oder Schaden gegenüber der zVT</b>
<b>Mortalität</b>			
Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität)			
<i>OUTCOMES</i> <sup>a</sup>	Gesamt	HR <sup>c</sup> : 0,85 [0,73; 0,98]; 0,0261 <sup>d</sup>	Hinweis auf einen beträchtlichen ZN
	mST	HR <sup>c</sup> : 0,792 [0,629; 0,997]; 0,0464 <sup>d</sup>	
Kardiovaskulärer Tod			
<i>OUTCOMES</i> <sup>a</sup>	Gesamt	HR <sup>c</sup> : 0,88 [0,74; 1,05]; 0,1528 <sup>d</sup>	Kein ZN belegt
	mST	HR <sup>c</sup> : 0,80 [0,60; 1,05]; 0,1044 <sup>d</sup>	
KHK-bedingter Tod			
<i>OUTCOMES</i> <sup>a</sup>	Gesamt	HR <sup>c</sup> : 0,92 [0,76; 1,11]; 0,3824 <sup>d</sup>	Kein ZN belegt
	mST	HR <sup>c</sup> : 0,78 [0,58; 1,06]; 0,1091 <sup>d</sup>	
<b>Morbidität</b>			
Kardiovaskuläre Ereignisse (Einzelkomponenten)			
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt			
<i>OUTCOMES</i> <sup>a</sup>	Gesamt	HR <sup>c</sup> : 0,86 [0,77; 0,96]; 0,0058 <sup>d</sup>	Hinweis auf einen beträchtlichen ZN
	mST	HR <sup>c</sup> : 0,83 [0,71; 0,97]; 0,0171 <sup>d</sup>	
Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)			
<i>OUTCOMES</i> <sup>a</sup>	Gesamt	HR <sup>c</sup> : 0,73 [0,57; 0,93]; 0,0097 <sup>d</sup>	Hinweis auf einen beträchtlichen ZN
	mST	HR <sup>c</sup> : 0,67 [0,47; 0,97]; 0,0326 <sup>d</sup>	
Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris			
<i>OUTCOMES</i> <sup>a</sup>	Gesamt	HR <sup>c</sup> : 0,61 [0,41; 0,92]; 0,0177 <sup>d</sup>	Hinweis auf einen beträchtlichen ZN
	mST	HR <sup>c</sup> : 0,61 [0,36; 1,02]; 0,0567 <sup>d</sup>	
Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung			
<i>OUTCOMES</i> <sup>a</sup>	Gesamt	HR <sup>c</sup> : 0,88 [0,79; 0,97]; 0,0094 <sup>d</sup>	Hinweis auf einen beträchtlichen ZN
	mST	HR <sup>c</sup> : 0,865 [0,749; 0,998]; 0,0462 <sup>d</sup>	
Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz			
<i>OUTCOMES</i> <sup>a</sup>	Gesamt	HR <sup>c</sup> : 0,98 [0,79; 1,20]; 0,8357 <sup>d</sup>	Kein ZN belegt
	mST	HR <sup>c</sup> : 0,87 [0,64; 1,19]; 0,3833 <sup>d</sup>	
Venöse thromboembolische Ereignisse			
<i>OUTCOMES</i> <sup>a</sup>	Gesamt	HR <sup>c</sup> : 0,67 [0,44; 1,01]; 0,0556 <sup>d</sup>	Kein ZN belegt
	mST	HR <sup>c</sup> : 0,56 [0,32; 1,01]; 0,0500 <sup>d</sup>	

Endpunkt <i>STUDIE</i>	Population	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß von Zusatznutzen oder Schaden gegenüber der zVT
Periphere arterielle Verschlusskrankheit			
<i>OUTCOMES</i> <sup>a</sup>	Gesamt	HR <sup>c</sup> : 0,69 [0,54; 0,89]; 0,0042 <sup>d</sup>	Hinweis auf einen beträchtlichen ZN
	mST	HR <sup>c</sup> : 0,711 [0,507; 0,998]; 0,0475 <sup>d</sup>	
Kardiovaskuläre Ereignisse (Kombinationsendpunkte)			
Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse ( <i>Major Adverse Cardiovascular Event</i> , MACE) <sup>f</sup>			
<i>OUTCOMES</i> <sup>a</sup>	Gesamt	HR <sup>c</sup> : 0,85 [0,78; 0,93]; 0,0003 <sup>d</sup>	Hinweis auf einen beträchtlichen ZN
	mST	HR <sup>c</sup> : 0,78 [0,68; 0,89]; 0,0002 <sup>d</sup>	
KHK-Ereignisse <sup>g</sup>			
<i>OUTCOMES</i> <sup>a</sup>	Gesamt	HR <sup>c</sup> : 0,88 [0,81; 0,95]; 0,0013 <sup>d</sup>	Hinweis auf einen beträchtlichen ZN
	mST	HR <sup>c</sup> : 0,86 [0,77; 0,96]; 0,0082 <sup>d</sup>	
Schwere KHK-Ereignisse <sup>h</sup>			
<i>OUTCOMES</i> <sup>a</sup>	Gesamt	HR <sup>c</sup> : 0,88 [0,80; 0,96]; 0,0060 <sup>d</sup>	Hinweis auf einen beträchtlichen ZN
	mST	HR <sup>c</sup> : 0,82 [0,71; 0,94]; 0,0055 <sup>d</sup>	
Kardiovaskuläre Ereignisse <sup>i</sup>			
<i>OUTCOMES</i> <sup>a</sup>	Gesamt	HR <sup>c</sup> : 0,87 [0,81; 0,94]; 0,0003 <sup>d</sup>	Hinweis auf einen beträchtlichen ZN
	mST	HR <sup>c</sup> : 0,85 [0,76; 0,94]; 0,0027 <sup>d</sup>	
Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität) oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall			
<i>OUTCOMES</i> <sup>a</sup>	Gesamt	HR <sup>c</sup> : 0,86 [0,79; 0,93]; 0,0003 <sup>d</sup>	Hinweis auf einen beträchtlichen ZN
	mST	HR <sup>c</sup> : 0,80 [0,70; 0,91]; 0,0005 <sup>d</sup>	
LDL-C-Reduktion			
Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration <sup>j</sup>			
<i>COMBO II</i> <sup>b</sup>	Gesamt	LSMD (SE) [95 %-KI]; p-Wert: 41,4 [-42,7; -40,1]; <0,0001	Beleg für einen beträchtlichen ZN
		SMD [95 %-KI]: 1,0 [0,9; 1,0]	
	mST	LSMD (SE) [95 %-KI]; p-Wert: -40,8 [-42,8; -38,8]; <0,0001	
		SMD [95 %-KI]: 0,9 [0,9; 1,0]	
Gesamt	LSMD (SE) [95 %-KI]; p-Wert: -28,9 [-34,7; -23,1]; <0,0001	Beleg für einen beträchtlichen ZN	
	SMD [95 %-KI]: 0,8 [0,7; 1,00]		
mST	LSMD (SE) [95 %-KI]; p-Wert: -28,6 [-36,3; -20,9]; <0,0001		
	SMD [95 %-KI]: 0,8 [0,6; 1,0]		

<b>Endpunkt STUDIE</b>	<b>Population</b>	<b>Effektschätzer [95 %-KI]; p- Wert</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß von Zusatznutzen oder Schaden gegenüber der zVT</b>
Anteil der Patienten mit LDL-C-Konzentration <70 mg/dl			
<i>COMBO II<sup>b</sup></i>	Gesamt	RR <sup>e</sup> : 1,82 [1,49; 2,22]; <0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen ZN
	mST	RR <sup>e</sup> : 1,78 [1,40; 2,26]; <0,0001	
<b>Sicherheit</b>			
Unerwünschte Ereignisse			
<i>OUTCOMES<sup>a</sup></i>	Gesamt	RR <sup>e</sup> : 0,98 [0,968; 0,999]; 0,0348	Nicht zur ZN-Ableitung herangezogen
	mST	RR <sup>e</sup> : 0,99 [0,97; 1,01]; 0,4806	
<i>COMBO II<sup>b</sup></i>	Gesamt	RR <sup>e</sup> : 0,99 [0,92; 1,07]; 0,8614	
	mST	RR <sup>e</sup> : 1,00 [0,91; 1,09]; 0,9340	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
<i>OUTCOMES<sup>a</sup></i>	Gesamt	RR <sup>e</sup> : 0,94 [0,86; 0,98]; 0,0108	Hinweis auf einen beträchtlichen ZN
	mST	RR <sup>e</sup> : 0,91 [0,85; 0,98]; 0,0097	
<i>COMBO II<sup>b</sup></i>	Gesamt	RR <sup>e</sup> : 1,04 [0,80; 1,36]; 0,7741	Kein ZN belegt
	mST	RR <sup>e</sup> : 1,04 [0,74; 1,46]; 0,8215	
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse			
<i>OUTCOMES<sup>a</sup></i>	Gesamt	RR <sup>e</sup> : 1,06 [0,91; 1,23]; 0,4606	Kein ZN belegt
	mST	RR <sup>e</sup> : 0,95 [0,77; 1,18]; 0,6579	
<i>COMBO II<sup>b</sup></i>	Gesamt	RR <sup>e</sup> : 1,17 [0,70; 1,95]; 0,5610	Kein ZN belegt
	mST	RR <sup>e</sup> : 1,11 [0,59; 2,08]; 0,7455	
Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge			
<i>OUTCOMES<sup>a</sup></i>	Gesamt	RR <sup>e</sup> : 0,81 [0,67; 0,99]; 0,0385	Nicht zur ZN-Ableitung herangezogen
	mST	RR <sup>e</sup> : 0,77 [0,57; 1,05]; 0,0986	
<i>COMBO II<sup>b</sup></i>	Gesamt	RR <sup>e</sup> : 0,50 [0,16; 1,54]; 0,2297	Kein ZN belegt
	mST	RR <sup>e</sup> : 0,89 [0,22; 3,67]; 0,8726	
<b>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)</b>			
Allergische Ereignisse			
<i>OUTCOMES<sup>a</sup></i>	Gesamt	RR <sup>e</sup> : 1,02 [0,92; 1,12]; 0,7585	Kein ZN belegt
	mST	RR <sup>e</sup> : 1,11 [0,96; 1,28]; 0,1678	
<i>COMBO II<sup>b</sup></i>	Gesamt	RR <sup>e</sup> : 1,12 [0,65; 1,95]; 0,6758	Kein ZN belegt
	mST	RR <sup>e</sup> : 1,18 [0,57; 2,41]; 0,6592	
Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle			
<i>OUTCOMES<sup>a</sup></i>	Gesamt	RR <sup>e</sup> : 1,77 [1,50; 2,15]; <0,0001	Hinweis auf einen geringen Schaden
	mST	RR <sup>e</sup> : 1,68 [1,33; 2,12]; <0,0001	

<b>Endpunkt STUDIE</b>	<b>Population</b>	<b>Effektschätzer [95 %-KI]; p- Wert</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß von Zusatznutzen oder Schaden gegenüber der zVT</b>
<i>COMBO II<sup>b</sup></i>	Gesamt	RR <sup>e</sup> : 2,18 [0,63; 7,58]; 0,2201	Kein ZN belegt
	mST	RR <sup>e</sup> : 2,40 [0,53; 10,98]; 0,2574	
ALT $\geq 3$ ULN oder ALT $\geq 2$ x Baselinewert (wenn ALT zu Baseline $\geq$ ULN)			
<i>OUTCOMES<sup>a</sup></i>	Gesamt	RR <sup>e</sup> : 0,94 [0,79; 1,13]; 0,5162	Kein ZN belegt
	mST	RR <sup>e</sup> : 0,87 [0,66; 1,13]; 0,2897	
<i>COMBO II<sup>b</sup></i>	Gesamt	RR <sup>e</sup> : 2,04 [0,58; 7,17]; 0,2649	Kein ZN belegt
	mST	RR <sup>e</sup> : 1,79 [0,50; 6,39]; 0,3708	
Hämolytische Anämie			
<i>OUTCOMES<sup>a</sup></i>	Gesamt	RR <sup>e</sup> : 3,00 [0,31; 28,81]; 0,3417	Kein ZN belegt
	mST	OR <sup>k</sup> : 7,31 [0,15; 368,38]; 0,3200	
Neurologische Ereignisse			
<i>OUTCOMES<sup>a</sup></i>	Gesamt	RR <sup>e</sup> : 0,89 [0,78; 1,02]; 0,1006	Kein ZN belegt
	mST	RR <sup>e</sup> : 0,88 [0,72; 1,08]; 0,2343	
<i>COMBO II<sup>b</sup></i>	Gesamt	RR <sup>e</sup> : 0,87 [0,42; 1,80]; 0,7048	Kein ZN belegt
	mST	RR <sup>e</sup> : 0,65 [0,28; 1,54]; 0,3297	
Neurokognitive Störungen			
<i>OUTCOMES<sup>a</sup></i>	Gesamt	RR <sup>e</sup> : 0,85 [0,68; 1,07]; 0,1674	Kein ZN belegt
	mST	RR <sup>e</sup> : 0,84 [0,61; 1,14]; 0,2650	
<i>COMBO II<sup>b</sup></i>	Gesamt	RR <sup>e</sup> : 0,60 [0,19; 1,96]; 0,4006	Kein ZN belegt
	mST	RR <sup>e</sup> : 1,34 [0,26; 6,80]; 0,7272	
Leberfunktionsstörungen			
<i>OUTCOMES<sup>a</sup></i>	Gesamt	RR <sup>e</sup> : 0,94 [0,83; 1,05]; 0,2708	Kein ZN belegt
	mST	RR <sup>e</sup> : 0,87 [0,74; 1,03]; 0,1062	
<i>COMBO II<sup>b</sup></i>	Gesamt	RR <sup>e</sup> : 0,87 [0,42; 1,80]; 0,7048	Kein ZN belegt
	mST	RR <sup>e</sup> : 0,89 [0,40; 1,98]; 0,7766	
Diabetes mellitus oder diabetische Komplikationen			
<i>OUTCOMES<sup>a</sup></i>	Gesamt	RR <sup>e</sup> : 0,89 [0,81; 0,97]; 0,0085	Hinweis auf einen geringen ZN
	mST	RR <sup>e</sup> : 0,85 [0,75; 0,98]; 0,0203	
<i>COMBO II<sup>b</sup></i>	Gesamt	RR <sup>e</sup> : 0,93 [0,54; 1,59]; 0,7814	Kein ZN belegt
	mST	RR <sup>e</sup> : 0,73 [0,34; 1,54]; 0,4084	
Neuer Diabetes mellitus			
<i>OUTCOMES<sup>a</sup></i>	Gesamt	RR <sup>e</sup> : 0,89 [0,80; 0,99]; 0,0253	Hinweis auf einen geringen ZN
	mST	RR <sup>e</sup> : 0,82 [0,70; 0,95]; 0,0092	

Endpunkt <i>STUDIE</i>	Population	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß von Zusatznutzen oder Schaden gegenüber der zVT
Katarakt <i>OUTCOMES<sup>a</sup></i>	Gesamt mST	RR <sup>e</sup> : 0,89 [0,70; 1,14]; 0,3731 RR <sup>e</sup> : 1,03 [0,71; 1,48]; 0,8951	Kein ZN belegt
Ophthalmische Ereignisse <i>COMBO II<sup>b</sup></i>	Gesamt mST	RR <sup>e</sup> : 1,13 [0,35; 3,64]; 0,8351 RR <sup>e</sup> : 1,60 [0,33; 7,84]; 0,5600	Kein ZN belegt
Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse <i>COMBO II<sup>b</sup></i>	Gesamt mST	RR <sup>e</sup> : 1,20 [0,64; 2,25]; 0,5703 RR <sup>e</sup> : 1,34 [0,60; 2,95]; 0,4746	Kein ZN belegt
<p><sup>a</sup> OUTCOMES: Intervention – Alirocumab + intensivierte Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT; Vergleichsgruppe – Placebo + intensivierte Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT</p> <p><sup>b</sup> COMBO II: Intervention – Alirocumab + Statin-basierte Hintergrundtherapie ± andere LMT; Vergleichsgruppe – Ezetimib (10 mg q.d.) + Statin-basierte Hintergrundtherapie ± andere LMT</p> <p><sup>c</sup> HR: bestimmt mit Cox-Regression; stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt)</p> <p><sup>d</sup> p-Wert: zweiseitig; bestimmt mit Log-Rank-Test, stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt)</p> <p><sup>e</sup> RR: Erhoben mittels SAS FREQ</p> <p><sup>f</sup> Kombinationsendpunkt aus folgenden klinischen Ereignissen: (1) Tod durch koronare Herzkrankheit, (2) Jeglicher nicht-tödlicher Myokardinfarkt, (3) Tödlicher und nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall, (4) Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris</p> <p><sup>g</sup> Kombinationsendpunkt aus folgenden klinischen Ereignissen: (1) Schwere kardiovaskuläre KHK-Ereignisse (KHK-bedingter Tod, Nicht-tödlicher Myokardinfarkt), (2) Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris, (3) Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung</p> <p><sup>h</sup> Kombinationsendpunkt aus folgenden klinischen Ereignissen: (1) KHK-bedingter Tod, (2) Nicht-tödlicher Myokardinfarkt</p> <p><sup>i</sup> Kombinationsendpunkt aus folgenden klinischen Ereignissen: (1) Nicht-tödliche KHK-Ereignisse (Nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris, Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung), (2) Kardiovaskulärer Tod, (3) Nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall</p> <p><sup>j</sup> Für statistische Details siehe Tabelle 4-33</p> <p><sup>k</sup> Berechnung des Peto Odds Ratio, da nur Ereignisse in einem Behandlungsarm vorlagen</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; HR: Hazard Ratio; KHK: Koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; LDL-C: <i>low-density-lipoprotein</i>-Cholesterin; MACE: Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (<i>Major Adverse Cardiovascular Event</i>); mST: Patienten mit maximaler bzw. maximal tolerierter Statin-Vortherapie; RR: Risk Ratio; ULN: Obere Normwertgrenze (<i>upper limit normal</i>); ZN: Zusatznutzen; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			



### **Ableitung des Zusatznutzens**

Gemäß AM-NutzenV § 5 Abs. 7 liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen.

Ein geringer Zusatznutzen liegt hingegen vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens erreicht wird, insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen.

### **Mortalität**

Anhand der vorliegenden Mortalitätsdaten der randomisierten, kontrollierten Studie OUTCOMES konnte gezeigt werden, dass Alirocumab bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu einer moderaten, signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens führt und somit zu einer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.

Gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV ergibt sich in der Endpunktkategorie Mortalität ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### **Morbidität**

Hinsichtlich der Morbidität lässt sich der Zusatznutzen von Alirocumab aus den Analysen zu verschiedenen patientenrelevanten Endpunkten ableiten.

Anhand der vorliegenden kardiovaskulären Morbiditätsdaten der randomisierten, kontrollierten Studie OUTCOMES konnte gezeigt werden, dass es unter Alirocumab-Behandlung zu einer signifikanten Vermeidung nicht-tödlicher Myokardinfarkte, tödlicher und nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfälle, Hospitalisierungen aufgrund einer instabilen Angina pectoris, Ischämie-bedingten koronaren Revaskularisierungen sowie peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten kam. Zudem traten im Rahmen kombinierter kardiovaskulärer Endpunkte unter Alirocumab signifikant weniger schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE), allgemeine und schwere Ereignisse einer koronaren Herzkrankheit, kardiovaskuläre Ereignisse sowie Ereignisse der Kombination Gesamt-mortalität / nicht-tödlicher Myokardinfarkt / nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall auf. Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass eine Behandlung mit Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu einer statistisch signifikanten Vermeidung schwerwiegender Folgeereignisse der Hypercholesterinämie führt. Gemäß § 5 Abs. 7 der

AM-NutzenV ergibt sich für jeden einzelnen der oben angeführten kardiovaskulären Einzelkomponenten und Kombinationsendpunkte ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Auch in den Morbiditätsdaten, die sich auf die Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration (Studie OUTCOMES und COMBO II) sowie das Erreichen der LDL-C-Zielwerte (Patienten mit LDL-C-Konzentration <70 mg/dl; COMBO II) beziehen, konnte ein signifikanter Vorteil der Alirocumab-Behandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachgewiesen werden. LDL-C ist ein valides Surrogat für das kardiovaskuläre Risiko. Die Ergebnisse zur LDL-C-Reduktion unterstützen den Vorteil von Alirocumab gegenüber der zVT, welcher sich insbesondere in den kardiovaskulären Morbiditäts- und Mortalitätsendpunkten der Studie OUTCOMES zeigte. Eine signifikante LDL-C-Senkung entspricht folglich einer deutlichen Verbesserung nicht schwerwiegender Symptome kardiovaskulärer Erkrankungen. Dieser Zusammenhang konnte auch in der Studie OUTCOMES bestätigt werden. Gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV ergibt sich für den Endpunkt Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration **ein Beleg** und für den Anteil an Patienten mit LDL-C-Konzentration <70 mg/dl ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass Alirocumab bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu einer Abschwächung schwerwiegender Symptome, einer Verringerung von nicht schwerwiegenden Krankheitssymptomen, einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer und einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und somit zu einer bisher noch nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens insbesondere hinsichtlich der Vermeidung schwerwiegender Folgeereignisse der Hypercholesterinämie führt. Gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV ergibt sich in der Endpunktkategorie Morbidität zusammenfassend ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### ***Sicherheit***

Hinsichtlich der Sicherheit lässt sich der Zusatznutzen von Alirocumab insbesondere aus den Analysen zu verschiedenen patientenrelevanten Endpunkten der randomisierten, kontrollierten Studie OUTCOMES ableiten. Die Studie OUTCOMES schloss 19284 Patienten (9642 pro Behandlungsarm) ein, die im Median etwa 31 Monate behandelt wurden. In der Studie COMBO II wurden hingegen nur insgesamt 720 Patienten eingeschlossen (479 unter Alirocumab- und 241 unter der Vergleichsintervention). Diese wurden 24 Monate behandelt. Aufgrund der Studiengröße und der im Durchschnitt etwa 7 Monate längeren Behandlungsdauer in der Studie OUTCOMES, wird den Ergebnissen dieser Studie in der Bewertung ein größeres Gewicht beigemessen als der Studie COMBO II.

Anhand der vorliegenden Sicherheitsdaten der Studie OUTCOMES konnte gezeigt werden, dass Alirocumab zu einer signifikanten Vermeidung unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie unerwünschter Ereignisse mit Todesfolge führt.

Hinsichtlich unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse zeigt sich für Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zudem eine signifikante Vermeidung von Diabetes mellitus oder diabetischen Komplikationen sowie eine signifikante Vermeidung der Neuentstehung eines Diabetes mellitus, jedoch auch eine signifikante Zunahme lokaler Reaktionen an der Injektionsstelle. Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse wird in der Regel vom G-BA nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen, da sie auch nicht-patientenrelevante Ereignisse einschließen kann. Daher wird die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse auch hier nicht in die zusammenfassende Ableitung des Zusatznutzens für die Endpunktkategorie Sicherheit eingeschlossen. Auch die unerwünschten Ereignisse mit Todesfolge aus der Studie OUTCOMES werden nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen, da die Ereignisse im Rahmen der Gesamtmortalität bereits in die Zusatznutzenableitung eingehen.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass Alirocumab bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und der Verringerung von zwei nicht-schwerwiegenden Nebenwirkung (Diabetes mellitus oder diabetischen Komplikationen und Neuentstehung eines Diabetes mellitus) der Erkrankung führt. Demgegenüber steht die relevante Zunahme einer nicht-schwerwiegenden Nebenwirkung (lokale Reaktionen an der Injektionsstelle). In der Summe führt Alirocumab folglich zu einer bisher noch nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV ergibt sich in der Endpunktkategorie Sicherheit in der Summe ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Studien OUTCOMES und COMBO II wurden weltweit durchgeführt. In der Studie OUTCOMES befanden sich etwa 51 % der Studienzentren in Europa und deutsche Studienzentren waren beteiligt. In der Studie COMBO II gab es keine deutschen, aber europäische Zentren beispielsweise in den deutschen Nachbarländern Dänemark und Frankreich. Zudem bestand die Studienpopulation in der Studie OUTCOMES etwa zu 80 % und in der Studie COMBO II etwa zu 85 % aus kaukasischen Studienteilnehmern.

Die Art und Anzahl der Vor- bzw. Hintergrundtherapien, welche die Patienten in den Studien erhielten, decken das in Deutschland übliche Spektrum der medizinischen Versorgung ab. Statine sind das Mittel der ersten Wahl zur medikamentösen LDL-C-Senkung und werden meist in einer mittleren Dosierung gegeben. Bei unzureichender LDL-C-Senkung wird die Dosis entsprechend erhöht. Dies entspricht dem Vorgehen der Run-In-Phase der Studie OUTCOMES.

Die Auswahl der Statine wurde in OUTCOMES auf Atorvastatin und Rosuvastatin, in der Studie COMBO II auf Atorvastatin, Rosuvastatin und Simvastatin begrenzt. Diese Statine wurden ausgewählt, weil sie die wirksamsten Statine darstellen, die auch in Deutschland häufig verschrieben werden. Als häufigste Kombinationstherapie zusätzlich zu einem Statin

wird in Deutschland Ezetimib verordnet, gefolgt von Fibraten und Gallensäure-Komplexbildnern. Diese klinische Praxis spiegelt sich insbesondere in der Wahl der Vergleichstherapie Ezetimib in der Studie COMBO II wider.

Zusammenfassend sind die Patienten der Studien OUTCOMES und COMBO II hinsichtlich demografischer und ethnischer Parameter mit deutschen Patienten vergleichbar, die Behandlung in den Studien entspricht dem deutschen Versorgungsstandard und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse von OUTCOMES und COMBO II auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

### **Fazit zum Zusatznutzen**

In den Studien OUTCOMES und COMBO II kann anhand neuer medizinischer Daten hinsichtlich Mortalität, Morbidität und Sicherheit in einer Vielzahl patientenrelevanter Parameter belegt werden, dass der Wirkstoff Alirocumab im vorliegenden Anwendungsgebiet einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat.

Für die Ereigniszeitanalysen der Mortalitätsendpunkte und Morbiditätsendpunkte zu kardiovaskulären Einzelkomponenten bzw. kardiovaskulären Endpunktkombinationen liegt eine randomisierte, kontrollierte Studie vor (OUTCOMES, Evidenzstufe 1b). Auch hinsichtlich der Responderanalyse zu Patienten, die ihre LDL-C-Zielwerte erreichen, liegen Daten aus einer randomisierten, kontrollierten Studie vor (COMBO II, Evidenzstufe 1b). Hieraus leitet sich jeweils die Zusatznutzenwahrscheinlichkeit „**Hinweis**“ ab.

Für den Morbiditätsendpunkt „Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration“ liegen zwei randomisierte, kontrollierte Studien vor (OUTCOMES, COMBO II, Evidenzstufe 1b). Eine metaanalytische Zusammenfassung ist aufgrund der inhomogenen Studiendauer und Studienpopulation beider Studien nicht möglich. Es liegen jedoch in beiden Studien signifikante Ergebnisse mit gleicher Effektrichtung vor. Hieraus leitet sich die Zusatznutzenwahrscheinlichkeit „**Beleg**“ ab.

Auch für die Sicherheitsanalysen lagen Daten aus den zwei randomisierten, kontrollierten Studien OUTCOMES und COMBO II (je Evidenzstufe 1b) vor. Auch hier ist eine metaanalytische Zusammenfassung aufgrund der inhomogenen Studiendauer und Studienpopulation nicht möglich. Aufgrund der sehr viel größeren Studienpopulation und der im Durchschnitt etwa 7 Monate längeren Behandlungsdauer, wird zudem den Ergebnissen der Studie OUTCOMES in der Bewertung ein größeres Gewicht beigemessen als der Studie COMBO II. Hinsichtlich der Sicherheitsanalysen leitet sich aus der Studie OUTCOMES die Zusatznutzenwahrscheinlichkeit „**Hinweis**“ ab.

Zusammenfassend ergibt sich für Alirocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Vorteil aufgrund der signifikanten Verringerung bzw. Vermeidung

- der Gesamtmortalität,
- nicht-tödlicher Myokardinfarkte,

- tödlicher und nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfälle,
- von Hospitalisierungen aufgrund einer instabilen Angina pectoris,
- Ischämie-bedingter koronarer Revaskularisierungen,
- peripherer arterieller Verschlusskrankheiten,
- schwerer unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse (MACE),
- allgemeiner Ereignisse einer koronaren Herzkrankheit,
- schwerer Ereignisse einer koronaren Herzkrankheit,
- kardiovaskulärer Ereignisse,
- Ereignisse der Kombination Gesamtmortalität / nicht-tödlicher Myokardinfarkt / nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall,
- schwerwiegender unerwünschter Ereignisse,
- von Diabetes mellitus oder diabetischen Komplikationen (im Rahmen von UESI)
- der Neuentstehung eines Diabetes mellitus (im Rahmen von UESI)

sowie aufgrund der signifikanten Vorteile

- beim Erreichen der LDL-C-Zielwerte (Patienten mit LDL-C-Konzentration <70 mg/dl)
- als auch in der prozentualen Änderung der LDL-C-Konzentration, die bereits umfassend in der Erstbewertung anhand einer Vielzahl von Studien nachgewiesen werden konnte.

Demgegenüber steht nur ein Nachteil in einer der beiden Studien durch die signifikante Zunahme lokaler Reaktionen an der Injektionsstelle.

In der Gesamtschau ergibt sich für Alirocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die mit einer maximal tolerierten Statin-Therapie mit oder ohne weitere Lipidsenker ihre LDL-C-Ziele nicht erreichen (Teilanzwendungsgebiet D1). Der Zusatznutzen konnte insbesondere für Patienten mit einem kürzlich aufgetretenen akuten Koronarsyndrom (Patientenpopulation der Studie OUTCOMES) gezeigt werden. Darüber hinaus besteht insgesamt für Hypercholesterinämie-Hochrisikopatienten (Patienten in der Sekundär-

prävention) ein Zusatznutzen für Alirocumab in der vorliegenden Indikation, wie die Daten der Studie COMBO II zur LDL-C-Senkung belegen.

Im Rahmen der ersten Nutzenbewertung wurde von Sanofi bereits auf Basis der zahlreichen Zulassungsstudien ein beträchtlicher Zusatznutzen für Alirocumab abgeleitet. Dieser wurde mit der deutlichen Überlegenheit von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich der LDL-C-Senkung begründet. Die nun vorliegende neue Evidenz zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos infolge der LDL-C-Senkung durch Alirocumab bestätigt die Einschätzung bezüglich des Zusatznutzens, die von Sanofi im Rahmen der ersten Nutzenbewertung getroffen wurde.

#### **4.4.2.2 Teilanwendungsgebiet D2: Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikation nicht infrage kommt**

Neue medizinische Daten für das Teilanwendungsgebiet D2 (Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikation nicht infrage kommt) wurden in der Studie OUTCOMES für einen geringen Teil der Patienten (statinintolerante; 2,4 % der Gesamtpopulation) erhoben.

Für statinintolerante Patienten konnte trotz des Verlustes statistischer Power im Teilanwendungsgebiet ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber der Vergleichsintervention hinsichtlich der Prävention „Nicht-tödlicher Myokardinfarkte“, „Ischämie-bedingter koronarer Revaskularisierungen“ sowie den Kombinationsendpunkten „Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)“, „KHK-Ereignisse“, „Schwere KHK-Ereignisse“ und „Kardiovaskuläre Ereignisse“ nachgewiesen werden.

Da für die statinintoleranten Patienten (Teilpopulation D2) jedoch unklar ist, ob die Vorgaben hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei 40,1 % der Patienten im Vergleichsarm der Studie OUTCOMES ausreichend erfüllt sind, werden die Daten lediglich informativ als Subgruppe ausgewertet und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-80: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilanwendungsgebiet D1: Erwachsene Patienten mit einer primären (heterozygot familiären und nicht-familiären) Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie, die mit einer maximal tolerierten Statin-Therapie die LDL-C-Ziele nicht erreichen, und für die Statine in Frage kommen. <sup>a</sup>	beträchtlich
davon ACS-Patienten, das heisst erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie mit einem kürzlich (innerhalb der letzten 12 Monate) aufgetretenen akuten Koronarsyndrom in der Anamnese	beträchtlich
<sup>a</sup> Die versorgungsrelevante Zielpopulation umfasst Sekundärpräventionspatienten, das heisst erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie mit gesicherter KHK oder einem kardiovaskulären Ereignis in der Anamnese (Sekundärprävention)	

## 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>28</sup>,

---

<sup>28</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.



Molenberghs 2010<sup>29</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>30</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>31</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Angaben zur Validität des Parameters LDL-C-Reduktion als Surrogat für die kardiovaskuläre Risikoreduktion siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.

---

<sup>29</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

<sup>30</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>31</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

#### 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-81: Liste der zur Bewertung des Zusatznutzens eingeschlossenen Studien

Studie	Zitate			Titel
	Studien- unterlagen	Register- einträge	Publika- tionen	
<b>Randomisierte kontrollierte Studien</b>				
<i>OUTCOMES</i>	[50]	[40-45]	-	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of Alirocumab (SAR236553/REGN727) on the Occurrence of Cardiovascular Events in Patients Who Have Recently Experienced an Acute Coronary Syndrom
<i>COMBO II</i>	[51]	[46-49]	[52, 53]	A Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 Versus Ezetimibe in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Statin Therapy
<b>Studien für indirekte Vergleiche</b>				
Keine				
<b>Nicht randomisierte vergleichende Studien</b>				
Keine				
<b>Weitere Untersuchungen</b>				
Keine				

#### 4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Sanofi (2015): Praluent® 75 mg/150 mg Injektionslösung in einem Fertigen/Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Juni 2018 [Zugriff: 30.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-114 - VERTRAULICH.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): Allgemeine Methoden v.5.0. [Zugriff: 11.09.2018]. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>
4. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) (1998): Leitlinie: Koronare Herzkrankheit/Angina pectoris. [Zugriff: 05.10.2018]. URL: [https://leitlinien.dgk.org/files/1998\\_Leitlinie\\_Koronare\\_Herzkrankheit\\_Angina\\_pectoris.pdf](https://leitlinien.dgk.org/files/1998_Leitlinie_Koronare_Herzkrankheit_Angina_pectoris.pdf).
5. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2017): Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 2. Auflage. Version 3. [Zugriff: 05.10.2018]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/nvl-006l\\_S3\\_Chronische\\_Herzinsuffizienz\\_2018-04.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-006l_S3_Chronische_Herzinsuffizienz_2018-04.pdf).
6. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. (2016): 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J; 37(39):2999-3058.
7. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. (2016): 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts), Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J; 37(29):2315-81.
8. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (2012): Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. [Zugriff: 26.04.2018]. URL: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Fettstoffwechselstoerungen.pdf>.
9. European Medicines Agency (EMA) (2016): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders, EMA/CHMP/748108/2013, Rev. 3. [Zugriff: 02.10.2018]. URL: <https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-lipid-disorders-en-0.pdf>.
10. Schulz R, Schlüter KD, Laufs U (2015): Molecular and cellular function of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). Basic research in cardiology; 110(2):4.
11. National Cholesterol Education Program (NCEP) (2002): Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation; 106(25):3143-421.
12. Wong ND (2014): Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. Nature reviews Cardiology; 11:276-89.
13. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. (2012): Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. Journal of the American College of Cardiology; 60(25):2631-9.

14. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD (2015): Effect of Naturally Random Allocation to Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol on the Risk of Coronary Heart Disease Mediated by Polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or Both: A 2 x 2 Factorial Mendelian Randomization Study. *Journal of the American College of Cardiology*; 65:1552-61.
15. Linsel-Nitschke P, Götz A, Erdmann J, Braenne I, Braund P, Hengstenberg C, et al. (2008): Lifelong reduction of LDL-cholesterol related to a common variant in the LDL-receptor gene decreases the risk of coronary artery disease - a Mendelian Randomisation study. *PloS one*; 3(8):e2986.
16. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. (2012): The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet (London, England)*; 380(9841):581-90.
17. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. (2005): Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet (London, England)*; 366(9493):1267-78.
18. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. (2010): Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet (London, England)*; 376(9753):1670-81.
19. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. (2008): Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet (London, England)*; 371(9607):117-25.
20. Thavandiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK (2006): Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*; 166(21):2307-13.
21. Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, Edmondson AC, Stylianou IM, Koseki M, et al. (2010): Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature*; 466(7307):707-13.
22. Klose G, Laufs U, März W, Windler E (2014): Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. *Deutsches Arzteblatt international*; 111:523-9.
23. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. (2003): Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nature genetics*; 34(2):154-6.
24. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, Drenos F, Lanktree MB, Nelson CP, et al. (2015): Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J*; 36:539-50.
25. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, et al. (2015): Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine*; 163(1):40-51.
26. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. (2015): Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *The New England journal of medicine*; 372(16):1489-99.
27. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. (2015): Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *The New England journal of medicine*; 372(16):1500-9.
28. Manktelow BN, Potter JF (2009): Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. *The Cochrane database of systematic reviews*; (3):Cd002091.
29. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. (2012): Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *Jama*; 307(12):1302-9.

30. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencio P, Pedersen TR, et al. (2014): Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *Journal of the American College of Cardiology*; 64(5):485-94.
31. Sanofi (2015): Nichtlineare Regressionen, Modellanpassungen der CTTC-Analyse 2005.
32. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, et al. (2011): Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *The New England journal of medicine*; 365(22):2078-87.
33. Gao WQ, Feng QZ, Li YF, Li YX, Huang Y, Chen YM, et al. (2014): Systematic study of the effects of lowering low-density lipoprotein-cholesterol on regression of coronary atherosclerotic plaques using intravascular ultrasound. *BMC Cardiovasc Disord*; 14:60.
34. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. (2015): Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *The New England journal of medicine*; 372(25):2387-97.
35. Jarcho JA, Keaney JF, Jr. (2015): Proof That Lower Is Better - LDL Cholesterol and IMPROVE-IT. *The New England journal of medicine*; 372(25):2448-50.
36. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. (2017): Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*; 376(18):1713-22.
37. Buchwald H, Varco RL, Matts JP, Long JM, Fitch LL, Campbell GS, et al. (1990): Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *The New England journal of medicine*; 323(14):946-55.
38. Buchwald H, Varco RL, Boen JR, Williams SE, Hansen BJ, Campos CT, et al. (1998): Effective lipid modification by partial ileal bypass reduced long-term coronary heart disease mortality and morbidity: five-year posttrial follow-up report from the POSCH. Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias. *Archives of internal medicine*; 158(11):1253-61.
39. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. (2011): ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*; 217(1):3-46.
40. Sanofi (2012): EFC11570 2011-005698-21 ( EudraCT Number ) U1111-1127-4323 ( Other Identifier: UTN ) - ODYSSEY Outcomes: Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab - ClinicalTrials.gov (NCT01663402). Stand des Eintrags: 14.02.2018. [Zugriff: 11.09.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01663402>
41. Sanofi-Aventis Recherche & Developpement (2012): EFC11570 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of Alirocumab (SAR236553/REGN727) on the Occurrence of Cardiovascular Events in Patients Who Have Recently Experienced an Acute Coronary Syndrome - EU-CTR (2011-005698-21). [Zugriff: 11.09.2018]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-005698-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005698-21)
42. Sanofi Synthelabo India Private Limited (2014): EFC11570- Protocol Amend. 06 version02 dated 05-Dec-2013 NCT01663402 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of SAR236553/REGN727 on the Occurrence of Cardiovascular Events in Patients Who Have Recently Experienced an Acute Coronary Syndrome - ODYSSEY Outcomes - WHO ICTRP (CTRI/2014/02/004387). Stand des Eintrags: 16.07.2018. [Zugriff: 11.09.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/02/004387>
43. sanofi-aventis Recherche & Development (2013): EFC11570 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of Sar236553/Regn727 on the Occurrence of Cardiovascular Events in Patients Who Have Recently Experienced an Acute Coronary Syndrome - WHO ICTRP (PER-026-13). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 11.09.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-026-13>

44. Sanofi-Aventis (2013): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of SAR236553/REGN727 on the Occurrence of Cardiovascular Events in Patients Who Have Recently Experienced an Acute Coronary Syndrome - WHO ICTRP (SLCTR/2013/034). Stand des Eintrags: 16.07.2018. [Zugriff: 11.09.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2013/034>
45. sanofi-aventis Recherche & Développement (2011): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of Alirocumab (SAR236553/REGN727) on the Occurrence of Cardiovascular Events in Patients Who Have Recently Experienced an Acute Coronary Syndrome - PharmNet.Bund (2011-005698-21, EFC11570). [Zugriff: 12.09.2018]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>
46. Sanofi (2012): EFC11569 U1111-1121-4315 ( Other Identifier: UTN ) 2011-004130-34 ( EudraCT Number ) - Efficacy and Safety of Alirocumab (SAR236553/REGN727) Versus Ezetimibe on Top of Statin in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia (ODYSSEY COMBO II) - ClinicalTrials.gov (NCT01644188). Stand des Eintrags: 04.08.2016. [Zugriff: 11.09.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01644188>
47. sanofi-aventis Recherche & Développement (2012): EFC11569 - A Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 Versus Ezetimibe in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Statin Therapy - EU-CTR (2011-004130-34). [Zugriff: 11.09.2018]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-004130-34](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004130-34)
48. Sanofi (2012): 2011-004130-34 EFC11569 U1111-1121-4315 - A Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 Versus Ezetimibe in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Statin Therapy - WHO ICTRP (NCT01644188). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 11.09.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01644188>
49. sanofi-aventis Recherche & Développement (2011): A Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 Versus Ezetimibe in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Statin Therapy - PharmNet.Bund (2011-004130-34). [Zugriff: 12.09.2018]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>
50. Sanofi (2018): ODYSSEY Outcomes - Clinical Study Report (04.06.2018) - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of Alirocumab (SAR236553/REGN727) on the Occurrence of Cardiovascular Events in Patients Who Have Recently Experienced an Acute Coronary Syndrome - VERTRAULICH.
51. Sanofi (2016): ODYSSEY COMBO II - Clinical Study Report (18.02.2016) - A Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 Versus Ezetimibe in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Statin Therapy - VERTRAULICH.
52. Leiter LA, Zamorano JL, Bujas-Bobanovic M, Louie MJ, Lecorps G, Cannon CP, et al. (2017): Lipid-lowering efficacy and safety of alirocumab in patients with or without diabetes: A sub-analysis of ODYSSEY COMBO II. Diabetes, Obesity and Metabolism; 19(7):989-96.
53. El Shahawy M, Cannon CP, Blom DJ, McKenney JM, Cariou B, Lecorps G, et al. (2017): Efficacy and Safety of Alirocumab Versus Ezetimibe Over 2 Years (from ODYSSEY COMBO II). American Journal of Cardiology; 120(6):931-9.
54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a

- SGB V – Alirocumab. [Zugriff: 26.04.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2573/2016-05-04\\_A;-RL-XII\\_Alirocumab\\_2015-11-15-D-194\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2573/2016-05-04_A;-RL-XII_Alirocumab_2015-11-15-D-194_BAnz.pdf).
55. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Bescheid des Gemeinsamen Bundesausschusses über den Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5 SGB V.
56. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): IQWiG-Berichte – Nr. 636. Evolocumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2351/2018-03-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Evolocumab-D-345.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2351/2018-03-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Evolocumab-D-345.pdf).
57. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association*; 94(4):451-5.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>32</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

<sup>32</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.



**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-82: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE

<b>Datenbankname</b>	Embase 1974 to 2018 Week 37	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	10.09.2018	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis 16.09.2018	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [57]	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp alirocumab/	1108
2	alirocumab.mp.	1152
3	praluent.mp.	103
4	regn727.mp.	47
5	regn 727.mp.	122
6	regn-727.mp.	122
7	sar236553.mp.	39
8	sar 236553.mp.	98
9	sar-236553.mp.	98
10	or/1-9	1189
11	random*.tw.	1323059
12	placebo*.mp.	416666
13	double-blind*.tw.	189579
14	or/11-13	1564462
15	10 and 14	492

Tabelle 4-83: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) and In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to September 07, 2018, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print September 07, 2018	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	10.09.2018	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis 07.09.2018	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [57]	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	alirocumab.mp.	372
2	praluent.mp.	31
3	regn727.mp.	22
4	regn 727.mp.	2
5	regn-727.mp.	2
6	sar236553.mp.	19
7	sar 236553.mp.	1
8	sar-236553.mp.	1
9	or/1-8	384
10	randomized controlled trial.pt.	467803
11	randomized.mp.	753688
12	placebo.mp.	197808
13	or/10-12	812817
14	9 and 13	124

Tabelle 4-84: Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Library	
<b>Suchoberfläche</b>	Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	10.09.2018	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Einschränkung auf klinische Studien [trials]	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	alirocumab	203
2	praluent	2
3	regn727 OR regn 727 OR regn-727	25
4	sar236553 OR sar 236553 OR sar-236553	25
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	211
6	#5 in Trials	208

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Es wurden keine nicht-randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-85: Recherche im Studienregister Clinical Trials

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	10.09.2018
<b>Suchstrategie</b>	alirocumab OR Praluent OR REGN727 OR "REGN 727" OR REGN-727 OR SAR236553 OR "SAR 236553" OR SAR-236553
<b>Treffer</b>	70

Tabelle 4-86: Recherche im Studienregister EU Clinical Trials

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials (EU-CTR)
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	10.09.2018
<b>Suchstrategie</b>	alirocumab OR Praluent OR REGN727 OR "REGN 727" OR REGN-727 OR SAR236553 OR "SAR 236553" OR SAR-236553
<b>Treffer</b>	31

Tabelle 4-87: Recherche im Studienregister ICTRP

<b>Studienregister</b>	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	10.09.2018
<b>Suchstrategie</b>	alirocumab OR Praluent OR REGN727 OR REGN 727 OR REGN-727 OR SAR236553 OR SAR 236553 OR SAR-236553
<b>Treffer</b>	198 Datensätze für 95 Studien gefunden

Tabelle 4-88: Recherche im Studienregister PharmNet.Bund

<b>Studienregister</b>	Klinische Prüfungen unter PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>
<b>Datum der Suche</b>	10.09.2018
<b>Suchstrategie</b>	<p>Suche nach: <input type="text" value="alirocumab"/> in <input type="text" value="Active substance"/></p> <p><input type="button" value="ODER"/> <input type="text" value="Praluent"/> in <input type="text" value="Product name/code"/></p> <p><input type="button" value="ODER"/> <input type="text" value="REGN727"/> in <input type="text" value="Active substance"/></p> <p><input type="button" value="ODER"/> <input type="text" value="SAR236553"/> in <input type="text" value="Active substance"/></p> <p>((ASUINN="alirocumab"? OR ASUSUPPCODE="alirocumab"? OR ASUODESCNAME="alirocumab"?)) OR (MEDPROD:MPCODE="Praluent"? OR MEDPROD:MPNAME="Praluent"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRANAM="Praluent"?)) OR (ASUINN="REGN727"? OR ASUSUPPCODE="REGN727"? OR ASUODESCNAME="REGN727"?)) OR (ASUINN="SAR236553"? OR ASUSUPPCODE="SAR236553"? OR ASUODESCNAME="SAR236553"?)</p>
<b>Treffer</b>	13

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Es wurden keine nicht-randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

*Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

**Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Alle im Volltext gesichteten Treffer der bibliographischen Recherche wurden zur Bewertung eingeschlossen.

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Es werden keine nicht-randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Es werden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-89: Ausschluss von Studien anhand von Registereinträgen – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel	Identifizier	Ausschlussgrund
1	Praluent® (Alirocumab) Pregnancy Exposure Registry: An OTIS Pregnancy Surveillance Study - ClinicalTrials.gov	NCT03379558	A5
2	To Evaluate the Efficacy of Alirocumab for Neoatherosclerosis by Using OCT, in Comparison With Standard Statin Therapy - ClinicalTrials.gov	NCT03533959	A5
3	The Alirocumab for Stopping Atherosclerosis Progression in Saphenous Vein Grafts (ASAP-SVG) Pilot Trial - ClinicalTrials.gov	NCT03542110	A7
4	Alirocumab in Patients on a Stable Dialysis Regimen - ClinicalTrials.gov	NCT03480568	A5
5	The Efficacy of Alirocumab for Thin-cap fibroatheroma in Patients With Coronary Artery Disease Estimated by Optical Coherence Tomography - ClinicalTrials.gov	NCT03552432	A1
6	An Efficacy and Safety Study of Alirocumab in Children and Adolescents With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia - ClinicalTrials.gov	NCT03510884	A1
7	Study in Participants With Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) - ClinicalTrials.gov	NCT03156621	A1
8	A Study of Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Subcutaneous (SC) Administered Alirocumab in Healthy Chinese Subjects - ClinicalTrials.gov	NCT02979015	A1
9	Effect of Alirocumab on Postprandial Hyperlipemia in Patients With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov	NCT03344692	A1

10	Assessment of Atherosclerotic Plaque Characteristics Change by DCE-MRI With Alirocumab - ClinicalTrials.gov	NCT02992301	A5
11	Alirocumab and Reverse Cholesterol Transport - ClinicalTrials.gov	NCT03014830	A1
12	Evaluation of Alirocumab Versus Ezetimibe on Top of Statin in Asia in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia - ClinicalTrials.gov	NCT02715726	A7
13	Alirocumab in Patients With Acute Myocardial Infarction - ClinicalTrials.gov	NCT02938949	A6
14	A Trial of Alirocumab and Plaque Regression in Peripheral Arterial Disease - ClinicalTrials.gov	NCT02959047	A7
15	Effect of Alirocumab(Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type9 Inhibitor) and Rosuvastatin or Rosuvastatin Alone on Lipid Core Plaques in Coronary Artery Disease Evaluated by Near-infrared Spectroscopy Intravascular Ultrasound - ClinicalTrials.gov	NCT03529253	A7
16	Effect of PCSK9-Antibody (Alirocumab) on Dyslipidemia Secondary to Nephrotic Syndrome - ClinicalTrials.gov	NCT03004001	A1
17	Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Non-statin Lipid Modifying Therapy or the Lowest Strength of Statin - ClinicalTrials.gov	NCT02584504	A6
18	Efficacy and Safety of Alirocumab Versus Usual Care on Top of Maximally Tolerated Statin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Mixed Dyslipidemia (ODYSSEY DM-Dyslipidemia) - ClinicalTrials.gov	NCT02642159	A6
19	Efficacy and Safety of Alirocumab Versus Placebo on Top of Maximally Tolerated Lipid Lowering Therapy in Patients With Hypercholesterolemia Who Have Type 1 or Type 2 Diabetes and Are Treated With Insulin (ODYSSEY DM - Insulin) - ClinicalTrials.gov	NCT02585778	A3
20	Effect of PCSK9 Inhibition on Cardiovascular Risk in Treated HIV Infection (EPIC-HIV Study) - ClinicalTrials.gov	NCT03207945	A1
21	Investigating the Effects of Lipid-therapy Intensification With Alirocumab on Endothelial Function, Carotid Arteries, Lipoprotein Particle Subfractions, Inflammation and Post-prandial Lipemia - ClinicalTrials.gov	NCT03559309	A5
22	Safety, Tolerability, and Effect of Alirocumab in High Cardiovascular Risk Patients With Severe Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Conventional Lipid-modifying	NCT02476006	A5



	Therapies (ODYSSEY APPRISE) - ClinicalTrials.gov		
23	An Efficacy and Safety Study of Alirocumab in Children and Adolescents With Homozygous Familial Hypercholesterolemia - ClinicalTrials.gov	NCT03510715	A1
24	Evaluation of Coronary Artery Plaque Volume Progression/Regression and Safety of Alirocumab in Japanese Patients Hospitalized for Acute Coronary Syndrome With Hypercholesterolemia - ClinicalTrials.gov	NCT02984982	A7
25	Study of Alirocumab (REGN727/SAR236553) in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH) Undergoing Low-density Lipoprotein (LDL) Apheresis Therapy - ClinicalTrials.gov	NCT02326220	A8
26	Evaluation of Alirocumab in Addition to Lipid-Modifying Therapy in Patients With High Cardiovascular Risk and Hypercholesterolemia in South Korea and Taiwan - ClinicalTrials.gov	NCT02289963	A3
27	Usability Study of the Commercial Auto-injector Device and the New Auto-injector Device (SYDNEY) in Patients With High or Very High CV Risk With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid-Modifying Therapy - ClinicalTrials.gov	NCT03415178	A3
28	Efficacy and Safety Evaluation of Alirocumab in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia on Lipid Modifying Therapy (ODYSSEY JAPAN) - ClinicalTrials.gov	NCT02107898	A3
29	An 8-Week Dose-Finding Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia - ClinicalTrials.gov	NCT02890992	A5
30	Open Label Study of Long Term Safety Evaluation of Alirocumab - ClinicalTrials.gov	NCT01954394	A5
31	Phase III Study To Evaluate Alirocumab in Patients With Hypercholesterolemia Not Treated With a Statin (ODYSSEY CHOICE II) - ClinicalTrials.gov	NCT02023879	A8
32	Effect of Alirocumab on Lipid Metabolism in Adults With Elevated LDL-Cholesterol - ClinicalTrials.gov	NCT01959971	A5
33	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of an Every Four Weeks Treatment Regimen of Alirocumab (REGN727/SAR236553) in Patients With Primary Hypercholesterolemia (ODYSSEY CHOICE 1) - ClinicalTrials.gov	NCT01926782	A8
34	PCSK9 Inhibition After Heart Transplantation -	NCT03537742	A7

	ClinicalTrials.gov		
35	Efficacy and Safety Evaluation of Alirocumab (SAR236553/REGN727) in Patients With Primary Hypercholesterolemia on Stable Atorvastatin Therapy in Japan - ClinicalTrials.gov	NCT01812707	A1
36	Vascular Effects of Alirocumab in Acute MI-Patients - ClinicalTrials.gov	NCT03067844	A1
37	Pharmacokinetic of Alirocumab SAR236553 (REGN727) Administered Subcutaneously at 3 Different Injection Sites in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov	NCT01785329	A1
38	Investigating the Lowest Threshold of Vascular Benefits From LDL Cholesterol Lowering in Patients With Stable CV Disease - ClinicalTrials.gov	NCT03355027	A6
39	Study of Alirocumab (REGN727/SAR236553) added-on to Rosuvastatin Versus Other Lipid Modifying Treatments (LMT) (ODYSSEY OPTIONS II) - ClinicalTrials.gov	NCT01730053	A8
40	Study of the Efficacy and Safety of Alirocumab (REGN727/SAR236553) in Combination With Other Lipid-modifying Treatment (LMT) (ODYSSEY OPTIONS I) - ClinicalTrials.gov	NCT01730040	A8
41	Effect of Alirocumab (SAR236553/REGN727) Administered on Top of Ezetimibe or Fenofibrate on Lipid Profiles in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov	NCT01723735	A1
42	Study of Alirocumab (REGN727/SAR236553) in Patients With Primary Hypercholesterolemia and Moderate, High, or Very High Cardiovascular (CV) Risk, Who Are Intolerant to Statins (ODYSSEY ALTERNATIVE) - ClinicalTrials.gov	NCT01709513	A8
43	Study of Alirocumab (REGN727/SAR236553) in Patients With heFH (Heterozygous Familial Hypercholesterolemia) Who Are Not Adequately Controlled With Their LMT (Lipid-Modifying Therapy) - ClinicalTrials.gov	NCT01709500	A8
44	Pharmacokinetic and Tolerability of Alirocumab SAR236553 (REGN727) in Patients With Hepatic Impairment and in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov	NCT01670734	A1
45	ODYSSEY Outcomes: Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab - ClinicalTrials.gov	NCT01663402	E
46	Efficacy and Safety of Alirocumab (SAR236553/REGN727) Versus Ezetimibe in Patients With Hypercholesterolemia - ClinicalTrials.gov	NCT01644474	A1

47	Efficacy and Safety of Alirocumab (SAR236553/REGN727) Versus Ezetimibe on Top of Statin in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia (ODYSSEY COMBO II) - ClinicalTrials.gov	NCT01644188	E
48	Efficacy and Safety of Alirocumab (SAR236553/REGN727) Versus Placebo on Top of Lipid-Modifying Therapy in Patients With High Cardiovascular Risk and Hypercholesterolemia (ODYSSEY COMBO I) - ClinicalTrials.gov	NCT01644175	A8
49	Efficacy and Safety of Alirocumab (SAR236553/REGN727) Versus Placebo on Top of Lipid-Modifying Therapy in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid-Modifying Therapy - ClinicalTrials.gov	NCT01623115	A8
50	Evaluating Effect of the Study Drug Praluent (Alirocumab) on Neurocognitive Function When Compared to Placebo - ClinicalTrials.gov	NCT02957682	A7
51	Efficacy and Safety of Alirocumab (SAR236553/REGN727) Versus Placebo on Top of Lipid-Modifying Therapy in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (ODYSSEY HIGH FH) - ClinicalTrials.gov	NCT01617655	A8
52	A Study of Alirocumab (REGN727/SAR236553) in Patients With ADH and GOFm of the PCSK9 Gene or LOFm of the apoB Gene - ClinicalTrials.gov	NCT01604824	A6
53	Open-Label Extension of Study R727-CL-1003 to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of REGN727 (SAR236553) in Patients With Hypercholesterolemia - ClinicalTrials.gov	NCT01576484	A5
54	Long-term Safety and Tolerability of Alirocumab (SAR236553/REGN727) Versus Placebo on Top of Lipid-Modifying Therapy in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia (ODYSSEY Long Term) - ClinicalTrials.gov	NCT01507831	A8
55	Study of the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Alirocumab SAR236553 (REGN727) - ClinicalTrials.gov	NCT01448304	A6
56	Injection Site Tolerability, Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study After a Single Dose Subcutaneous Treatment of Alirocumab SAR236553 (REGN727) - ClinicalTrials.gov	NCT01448239	A6
57	Ascending Dose Study of the Safety and Tolerability of Alirocumab (SAR236553/REGN727) in Japanese Healthy Volunteers - ClinicalTrials.gov	NCT01448317	A1

58	Injection Site Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics in Different Single-Dose Treatments of Alirocumab SAR236553 (REGN727) in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov	NCT01443650	A1
59	Efficacy and Safety Evaluation of Alirocumab (SAR236553/REGN727) When Co-administered With High Dose of Atorvastatin in Patients With Primary Hypercholesterolemia - ClinicalTrials.gov	NCT01288469	A6
60	Efficacy and Safety Evaluation of Alirocumab (SAR236553/REGN727) in Patients With Primary Hypercholesterolemia on Stable Atorvastatin Therapy - ClinicalTrials.gov	NCT01288443	A6
61	Study of the Safety and Efficacy of REGN727/SAR236553 in Patients With HeFH Hypercholesterolemia - ClinicalTrials.gov	NCT01266876	A6
62	Ascending Multi-dose Study of REGN727(SAR236553) With and Without Concomitant Atorvastatin - ClinicalTrials.gov	NCT01161082	A1
63	Ascending Dose Study of the Safety and Tolerability of REGN727 (SAR236553) in Healthy Volunteers - ClinicalTrials.gov	NCT01074372	A1
64	Ascending Dose Study of the Safety and Tolerability of REGN727(SAR236553) in Healthy Volunteers - ClinicalTrials.gov	NCT01026597	A1
65	INvestigating the Lowest Threshold of Vascular bENefits From LDL Lowering With a PCSK9 InhibiTor in healthY Volunteers - ClinicalTrials.gov	NCT03273972	A1
66	PCSK9 Inhibition in Patients With Symptomatic Intracranial Atherosclerosis - ClinicalTrials.gov	NCT03507374	A3
67	Treatment of Severe Infection With Antihyperlipidemia Drug - ClinicalTrials.gov	NCT03634293	A1
68	Vascular Inflammation and Cholesterol Lowering Therapy - ClinicalTrials.gov	NCT02941016	A5
69	Prospective German Very High Cardiovascular Risk Patients Dyslipidemia Treatment Indication Registry - ClinicalTrials.gov	NCT03110432	A5
70	Study of Evinacumab (REGN1500) in Participants With Persistent Hypercholesterolemia - ClinicalTrials.gov	NCT03175367	A2
71	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of REGN727/SAR236553 in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled with Their	2012-001222-95	A8

	Lipid-Modifying Therapy - EU-CTR		
72	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Evaluating the Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Primary Hypercholesterolemia Not Treated With a Statin - EU-CTR	2013-002659-14	A8
73	Open-Label Extension Study of EFC12492, R727-CL-1112, EFC12732 and LTS11717 Studies to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia - EU-CTR	2013-002572-40	A5
74	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of Alirocumab (SAR236553/REGN727) on the Occurrence of Cardiovascular Events in Patients Who Have Recently Experienced an Acute Coronary Syndrome - EU-CTR	2011-005698-21	E
75	A Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of REGN727 Added-on to Rosuvastatin versus Ezetimibe Added-on to Rosuvastatin versus Rosuvastatin Dose Increase in Patients Who are Not Controlled on Rosuvastatin - EU-CTR	2012-002333-11	A8
76	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of Alirocumab in insulin treated patients with type 1 or type 2 diabetes and with hypercholesterolemia at high cardiovascular risk not adequately controlled on maximally tolerated LDL-C lowering therapy. - EU-CTR	2015-000799-92	A3
77	A Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of REGN727 Added-on to Atorvastatin versus Ezetimibe Added-on to Atorvastatin versus Atorvastatin Dose Increase versus Switch to Rosuvastatin in Patients Who are Not Controlled on Atorvastatin - EU-CTR	2012-002344-24	A8
78	A Multi-Country, Multicenter, Single-Arm, Open-Label Study to Document the Safety, Tolerability and Effect of Alirocumab on atherogenic lipoproteins in High Cardio-Vascular Risk Patients With Severe Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Conventional Lipid-Modifying Therapies - EU-CTR	2015-000620-28	A5
79	An Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents with Homozygous Familial Hypercholesterolemia - EU-CTR	2017-002297-39	A5
80	Arterial wall inflammation measured with 18F-FDG PET/CT in patients with statin intolerance before and after treatment with a PCSK-9 inhibitor - EU-CTR	2016-004794-41	A6
81	A Randomized, Open-Label, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab Versus Usual Care in Patients with Type 2 Diabetes and Mixed Dyslipidemia at High	2015-001934-19	A6

	Cardiovascular Risk with Non-HDL-C Not Adequately Controlled with Maximally Tolerated Statin Therapy - EU-CTR		
82	Blind, Placebo-Controlled Study - EU-CTR	2011-002806-59	A8
83	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid-Modifying Therapy - EU-CTR	2011-005109-56	A3
84	A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of REGN727/SAR236553 in Patients with Primary Hypercholesterolemia Who are Intolerant to Statins - EU-CTR	2012-001221-27	A8
85	Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 over 24 weeks in Patients with Hypercholesterolemia - EU-CTR	2011-001424-38	A1
86	A Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 Versus Ezetimibe in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Statin Therapy - EU-CTR	2011-004130-34	E
87	A PILOT STUDY INVESTIGATING THE EFFECTS OF LIPID-THERAPY INTENSIFICATION WITH ALIROCUMAB ON ENDOTHELIAL FUNCTION, CAROTID ARTERIES, LIPOPROTEIN PARTICLE SUBFRACTIONS, INFLAMMATION AND POST-PRANDIAL LIPEMIA IN CLINICAL ROUTINE - EU-CTR	2018-000981-12	A5
88	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553 (REGN727) in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C higher or equal to 160mg/dL with Their Lipid-Modifying Therapy - EU-CTR	2012-001096-37	A8
89	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of an Every Four Weeks Treatment Regimen of Alirocumab in Patients with Primary Hypercholesterolemia - EU-CTR	2013-002343-29	A8
90	An 8-Week Open-Label, Sequential, Repeated Dose-Finding Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Followed by an Extension Phase - EU-CTR	2015-003766-85	A1
91	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Followed by an Open Label Treatment Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia - EU-CTR	2017-001903-60	A1

92	LIPid paneLs And PLATELET activity in coronary heart disease - EU-CTR	2017-003483-12	A6
93	Low interventional, open and multicentric clinical trial to evaluate the effect of alirocumab on volume, architecture and composition of atheroma plaque in patients with familial hypercholesterolemia from SAFEHEART registry. ARCHITECT study - EU-CTR	2017-004299-69	A5
94	MODULATION OF POSTPRANDIAL LIPEMIA, INFLAMMATION, AND VASCULAR FUNCTION BY PCSK9 INHIBITION IN DIABETES. - EU-CTR	2016-003253-15	A6
95	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ALIROCUMAB IN PATIENTS WITH HOMOZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA - EU-CTR	2017-000351-95	A1
96	Effects of the PCSK9 Antibody AliroCuMab on Coronary Atherosclerosis in PatieNts with Acute Myocardial Infarction. A Serial, Multivessel, Intravascular Ultrasound, Near-Infrared Spectroscopy And Optical Coherence Tomography Imaging Study - EU-CTR	2017-001502-15	A3
97	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of Praluent on Neurocognitive Function in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or with Non-Familial Hypercholesterolemia at High and Very High Cardiovascular Risk - EU-CTR	2016-003189-16	A7
98	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia - EU-CTR	2017-001388-19	A2
99	A Phase 2 Pilot Study with a Randomized Double-Blind Treatment Phase to Evaluate the Pharmacodynamics and Safety of REGN727 in Patients with Autosomal Dominant Hypercholesterolemia and Gain-of-Function Mutations in 1 or Both Alleles of the PCSK9 Gene - EU-CTR	2011-004308-39	A6
100	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Undergoing Lipid Apheresis Therapy - EU-CTR	2014-001917-20	A8
101	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Varying Doses and Dose Regimens of Evinacumab in Patients with Persistent Hypercholesterolemia Despite Maximally Tolerated Lipid Modifying Therapy - EU-CTR	2017-001508-31	A2
102	A Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of REGN727 Added-on to Atorvastatin versus Ezetimibe Added-on	2012-002344-24	A8

	to Atorvastatin versus Atorvastatin Dose Increase versus Switch to Rosuvastatin in Patients Who are Not Controlled on Atorvastatin - Odyssey Options I - WHO ICTRP		
103	A Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of REGN727 Added-on to Rosuvastatin versus Ezetimibe Added-on to Rosuvastatin versus Rosuvastatin Dose Increase in Patients Who are Not Controlled on Rosuvastatin - Odyssey Options II - WHO ICTRP	2012-002333-11	A8
104	A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of REGN727/SAR236553 in Patients with Primary Hypercholesterolemia Who are Intolerant to Statins - Odyssey - Alternative - WHO ICTRP	2012-001221-27	A8
105	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Single to Multi-Dose Study of Safety, Tolerability, and Bioeffect of Subcutaneously Administered REGN727 in Patients With and Without Concomitant Atorvastatin - WHO ICTRP	NCT01161082	A1
106	Study of the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Alirocumab SAR236553 (REGN727) - WHO ICTRP	NCT01448304	A6
107	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending, Single-Dose Study of the Safety, Tolerability and Bioeffect of Intravenously Administered REGN727 in Healthy Volunteers - WHO ICTRP	NCT01026597	A1
108	A Randomized Study to Evaluate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics After Different Single-Dose Subcutaneous Treatments of SAR236553/REGN727 in Healthy Subjects - WHO ICTRP	NCT01443650	A1
109	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Single-Dose Study of the Safety, Tolerability and Bioeffect of Subcutaneously Administered REGN727 in Healthy Volunteers - WHO ICTRP	NCT01074372	A1
110	A Phase 2 Pilot Study With a Randomized Double-Blind Treatment Phase to Evaluate the Pharmacodynamics and Safety of Alirocumab in Patients With Autosomal Dominant Hypercholesterolemia and Gain-of-Function Mutations in 1 or Both Alleles of the PCSK9 Gene or Loss-of-Function Mutations in 1 or More Alleles of the Apolipoprotein B Gene - WHO ICTRP	NCT01604824	A6
111	Injection Site Tolerability, Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study After a Single Dose Subcutaneous Treatment of Alirocumab SAR236553 (REGN727) - WHO ICTRP	NCT01448239	A6



112	A Randomized Study of the Relative Bioavailability, Pharmacodynamics, Safety of SAR236553 (REGN727) After Single Subcutaneous Administration at 3 Different Injection Sites in Healthy Subjects - WHO ICTRP	NCT01785329	A1
113	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of REGN727/SAR236553 in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled with Their Lipid-Modifying Therapy - WHO ICTRP	2012-001222-95	A8
114	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of Alirocumab in insulin treated patients with type 1 or type 2 diabetes and with hypercholesterolemia at high cardiovascular risk not adequately controlled on maximally tolerated LDL-C lowering therapy. - ODYSSEY DM-Insulin - WHO ICTRP	2015-000799-92	A3
115	An Open-Label, Pharmacokinetic and Tolerability Study of SAR236553/REGN727 Given as a Single SC Dose in Subjects With Mild and Moderate Hepatic Impairment, and in Matched Subjects With Normal Hepatic Function - WHO ICTRP	NCT01670734	A1
116	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of an Every Four Weeks Treatment Regimen of Alirocumab in Patients with Primary Hypercholesterolemia - ODYSSEY CHOICE - WHO ICTRP	2013-002343-29	A8
117	A Multi-Country, Multicenter, Single-Arm, Open-Label Study to Document the Safety, Tolerability and Effect of Alirocumab on atherogenic lipoproteins in High Cardio-Vascular Risk Patients With Severe Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Conventional Lipid-Modifying Therapies - ODYSSEY APPRISE - WHO ICTRP	2015-000620-28	A5
118	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Undergoing Lipid Apheresis Therapy - ODYSSEY ESCAPE - WHO ICTRP	2014-001917-20	A8
119	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Single-Dose Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Subcutaneously Administered SAR236553 in Japanese Healthy Male Subjects - WHO ICTRP	NCT01448317	A1
120	MODULATION OF POSTPRANDIAL LIPEMIA, INFLAMMATION, AND VASCULAR FUNCTION BY PCSK9 INHIBITION IN DIABETES. - PLEIADES-pcsk9 - WHO ICTRP	2016-003253-15	A6
121	A Randomized, Partial Blind, 3 Parallel Groups Study of the Pharmacodynamic Profile of SAR236553 (REGN727)	NCT01723735	A1

	Administered as Multiple Subcutaneous Doses, Either Alone or on Top of Ezetimibe or Fenofibrate Administered as Multiple Oral Doses in Healthy Subjects - WHO ICTRP		
122	Vascular Inflammation and Cholesterol Lowering Therapy - WHO ICTRP	NCT02941016	A5
123	A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group Study to - WHO ICTRP	2011-001424-38	A1
124	Arterial wall inflammation measured with 18F-FDG PET/CT in patients with statin intolerance before and after treatment with a PCSK-9 inhibitor - WHO ICTRP	2016-004794-41	A6
125	Impact of anti-PCSK9 antibody Alirocumab on lipid-lowering on patient motivation to treatment for hypercholesterolemia.	JPRN-UMIN000029310	A5
126	The efficacy of Alirocumab for thin-cap fibroatheroma in patients with coronary artery disease estimated by optical coherence tomography: Single center, Randomized, Open-label, trial	JPRN-UMIN000029533	A3
127	Prospective Observational study for Lesion of neoatherosclerosis; the efficacy of Alirocumab for the neoatherosclerosis Reaction Investigated by Serial optical coherence tomography	JPRN-UMIN000029207	A5
128	An 8-Week Open-Label, Sequential, Repeated Dose-Finding Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Followed by an Extension Phase - ODYSSEY KIDS - WHO ICTRP	2015-003766-85	A1
129	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 12-Week Study of the Safety and Efficacy of REGN727 in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia - WHO ICTRP	NCT01266876	A6
130	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Three Doses of SAR236553 (REGN727) Over 12 Weeks in Patients With Primary Hypercholesterolemia and LDL-Cholesterol =100 mg/dL (=2.59 mmol/L) on Ongoing Stable Atorvastatin Therapy - WHO ICTRP	NCT01812707	A1
131	A Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Fixed Dose/Dose Regimen, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of SAR236553 When Co-administered With 80 mg of Atorvastatin Over 8 Weeks in Patients With Primary Hypercholesterolemia and LDL-Cholesterol = 100 mg/dL (=2.59 mmol/L) on Atorvastatin 10 mg - WHO ICTRP	NCT01288469	A6
132	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C Higher or Equal to 160mg/dL	NCT01617655	A8

	With Their Lipid-Modifying Therapy - WHO ICTRP		
133	A Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Five Doses and Two Dose Regimens of SAR236553 Over 12 Weeks in Patients With Primary Hypercholesterolemia and LDL-Cholesterol = 100 mg/dL (= 2.59 mmol/L) on Ongoing Stable Atorvastatin Therapy - WHO ICTRP	NCT01288443	A6
134	Long-term Safety and Tolerability of SAR236553 (REGN727) in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid Modifying Therapy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study - WHO ICTRP	NCT01507831	A8
135	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of an Every Four Weeks Treatment Regimen of Alirocumab in Patients With Primary Hypercholesterolemia - WHO ICTRP	NCT01926782	A8
136	Effect of PCSK9-Antibody (Alirocumab) on Dyslipidemia Secondary to Nephrotic Syndrome - WHO ICTRP	NCT03004001	A1
137	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid Modifying Therapy - WHO ICTRP	NCT02107898	A3
138	A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of REGN727/SAR236553 in Patients With Primary Hypercholesterolemia Who Are Intolerant to Statins - WHO ICTRP	NCT01709513	A8
139	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid-Modifying Therapy - WHO ICTRP	NCT01623115	A8
140	A Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 Versus Ezetimibe in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Statin Therapy - WHO ICTRP	NCT01644188	E
141	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With	NCT01644175	A8

	Their Lipid-Modifying Therapy - WHO ICTRP		
142	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of REGN727/SAR236553 in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid-Modifying Therapy - WHO ICTRP	NCT01709500	A8
143	A Phase 2, Open-Label Extension of Study R727-CL-1003 to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of REGN727 Administered by Subcutaneous Injection in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia - WHO ICTRP	NCT01576484	A5
144	Assessment of Atherosclerotic Plaque Characteristics Change by DCE-MRI With Alirocumab - a Pilot Study - WHO ICTRP	NCT02992301	A5
145	A Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of Alirocumab Added on to Atorvastatin Versus Ezetimibe Added on to Atorvastatin Versus Atorvastatin Dose Increase Versus Switch to Rosuvastatin in Patients Who Are Not Controlled on Atorvastatin - WHO ICTRP	NCT01730040	A8
146	A Phase 2 Pilot Study with a Randomized Double-Blind Treatment Phase to Evaluate the Pharmacodynamics and Safety of REGN727 in Patients with Autosomal Dominant Hypercholesterolemia and Gain-of-Function Mutations in 1 or Both Alleles of the PCSK9 Gene - WHO ICTRP	2011-004308-39	A6
147	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid-Modifying Therapy in South Korea and Taiwan - WHO ICTRP	NCT02289963	A3
148	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Undergoing Lipid Apheresis Therapy - WHO ICTRP	NCT02326220	A8
149	A Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of REGN727 Added-on to Rosuvastatin Versus Ezetimibe Added-on to Rosuvastatin Versus Rosuvastatin Dose Increase in Patients Who Are Not Controlled on Rosuvastatin - WHO ICTRP	NCT01730053	A8
150	Open-Label Extension Study of EFC12492, R727-CL-1112, EFC12732 and LTS11717 Studies to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Alirocumab in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia - WHO ICTRP	NCT01954394	A5
151	MODULATION OF POSTPRANDIAL LIPEMIA, INFLAMMATION, AND VASCULAR FUNCTION BY PCSK9 INHIBITION IN DIABETES - PLEIADES-pcsk9 - WHO ICTRP	NTR6709	A6

152	Arterial wall inflammation measured with 18F-FDG PET/CT in patients - WHO ICTRP	NTR6884	A6
153	Effect of PCSK9 Inhibition on Cardiovascular Risk in Treated HIV Infection (EPIC-HIV Study) - WHO ICTRP	NCT03207945	A1
154	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the - WHO ICTRP	CTRI/2014/02/004387	E
155	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Evaluating the Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Primary Hypercholesterolemia Not Treated With a Statin - ODYSSEY CHOICE II - WHO ICTRP	2013-002659-14	A8
156	A Phase 1 Study of the Effects of Subcutaneous Doses of Alirocumab on Lipid and Lipoprotein Metabolism in Adults With Mildly Elevated LDL-Cholesterol - WHO ICTRP	NCT01959971	A5
157	INvestigating the Lowest Threshold of Vascular bENefits From LDL Cholesterol Lowering With a PCSK9 mAb InhibiTor (Alirocumab) in healthY Volunteers - WHO ICTRP	NCT03273972	A1
158	A Multi-country, Multicenter, Single-arm, Open-label Study to Document the Safety, Tolerability and Effect of Alirocumab on Atherogenic Lipoproteins in High Cardio-vascular Risk Patients With Severe Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Conventional Lipid-modifying Therapies - WHO ICTRP	NCT02476006	A5
159	A Pilot Study Investigating the Effects of Lipid-therapy Intensification With Alirocumab on Endothelial Function, Carotid Arteries, Lipoprotein Particle Subfractions, Inflammation and Post-prandial Lipemia in Clinical Routine - WHO ICTRP	NCT03559309	A5
160	A Double Blind, Randomized Trial of Alirocumab and Plaque Regression in Peripheral Arterial Disease - WHO ICTRP	NCT02959047	A7
161	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Single-Dose Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Subcutaneously Administered Alirocumab in Chinese Healthy Subjects - WHO ICTRP	NCT02979015	A1
162	A Randomized, Open-Label, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab Versus Usual Care in Patients With Type 2 Diabetes and Mixed Dyslipidemia at High Cardiovascular Risk With Non-HDL-C Not Adequately Controlled With Maximally Tolerated Statin Therapy - WHO ICTRP	NCT02642159	A6
163	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of Praluent on Neurocognitive Function in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or With Non-Familial Hypercholesterolemia at High and Very High	NCT02957682	A7

	Cardiovascular Risk - WHO ICTRP		
164	Effect of Alirocumab on Postprandial Hyperlipemia in Patients With Type 2 Diabetes : a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Cross-over Trial" - WHO ICTRP	NCT03344692	A1
165	Effects of the PCSK9 Antibody AliroCuMab on Coronary Atherosclerosis in PatieNts with Acute Myocardial Infarction. A Serial, Multivessel, Intravascular Ultrasound, Near-Infrared Spectroscopy And Optical Coherence Tomography Imaging Study - PACMAN-AMI - WHO ICTRP	2017-001502-15	A3
166	A PILOT STUDY INVESTIGATING THE EFFECTS OF LIPID-THERAPY INTENSIFICATION WITH ALIROCUMAB ON ENDOTHELIAL FUNCTION, CAROTID ARTERIES, LIPOPROTEIN PARTICLE SUBFRACTIONS, INFLAMMATION AND POST-PRANDIAL LIPEMIA IN CLINICAL ROUTINE - ALIROCKS study - WHO ICTRP	2018-000981-12	A5
167	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Non-statin Lipid Modifying Therapy or the Lowest Strength of Statin - WHO ICTRP	NCT02584504	A6
168	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Insulin Treated Patients With Type 1 or Type 2 Diabetes and With Hypercholesterolemia at High Cardiovascular Risk Not Adequately Controlled on Maximally Tolerated LDL-C Lowering Therapy - WHO ICTRP	NCT02585778	A3
169	INvestigating the Lowest Threshold of Vascular bENefits From LDL Cholesterol Lowering With a PCSK9 mAb InhibiTor (Alirocumab) in Patients With Stable Cardiovascular Disease (INTENSITY-HIGH) - WHO ICTRP	NCT03355027	A6
170	Effect of Alirocumab on Reverse Cholesterol Transport in Humans - WHO ICTRP	NCT03014830	A1
171	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia - WHO ICTRP	NCT03156621	A1
172	A Phase III Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Biweekly Alirocumab in Patients on a Stable Dialysis Regimen: The Alidial Study - WHO ICTRP	NCT03480568	A5
173	Prospective Observational Study for Lesion of Neoatherosclerosis: The Efficacy of Alirocumab for the Neoatherosclerosis Reaction Investigated by Serial Optical	NCT03533959	A5

	Coherence Tomography - WHO ICTRP		
174	PCSK9 Inhibition After Heart Transplantation - WHO ICTRP	NCT03537742	A7
175	Praluent® (Alirocumab) Pregnancy Exposure Registry: An OTIS Pregnancy Surveillance Study - WHO ICTRP	NCT03379558	A5
176	Effects of the PCSK9 Antibody AliroCuMab on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: A Serial, Multivessel, Intravascular Ultrasound, Near-Infrared Spectroscopy And Optical Coherence Tomography Imaging Study - WHO ICTRP	NCT03067844	A1
177	Evaluating the efficacy and adherence of administration of a PCSK9 inhibitor Alirocumab in Aboriginal participants with hypercholesterolaemia - WHO ICTRP	ACTRN1261600087144 8	A1
178	Low interventional, open and multicentric clinical trial to evaluate the effect of alirocumab on volume, architecture and composition of atheroma plaque in patients with familial hypercholesterolemia from SAFEHEART registry. ARCHITECT study - ARCHITECT - WHO ICTRP	2017-004299-69	A5
179	Alirocumab in Patients With Acute Myocardial Infarction: A Randomized Controlled Double-Blinded Study - WHO ICTRP	NCT02938949	A6
180	Effect of Alirocumab(Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type9 Inhibitor) and Rosuvastatin or Rosuvastatin Alone on Lipid Core Plaques in Coronary Artery Disease Evaluated by Near-infrared Spectroscopy Intravascular Ultrasound - WHO ICTRP	NCT03529253	A7
181	Effect of Alirocumab on Saphenous Vein Graft Atherosclerosis: The Alirocumab for Stopping Atherosclerosis Progression in Saphenous Vein Grafts (ASAP-SVG) Pilot Trial - WHO ICTRP	NCT03542110	A7
182	Mechanism of the Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) Metabolism in Subjects with Inherited Elevation in Lipoprotein(a) - WHO ICTRP	ACTRN1261700040135 8	A5
183	"A Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy - WHO ICTRP	CTRI/2016/07/007068	A7
184	An 8-Week Open-Label, Sequential, Repeated Dose-Finding Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Followed by an Extension Phase - WHO ICTRP	NCT02890992	A5
185	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of SAR236553/REGN727 on the Occurrence of Cardiovascular Events in Patients Who Have Recently Experienced an Acute Coronary Syndrome - WHO	SLCTR/2013/034	E

	ICTRP		
186	A Randomized, Double-blind, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab (SAR236553/REGN727) Versus Ezetimibe in Asia in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Statin Therapy - WHO ICTRP	NCT02715726	A7
187	A Randomized, Open-label, Blind-analysis, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy on Coronary Artery Plaque Volume Progression/Regression and Safety of Alirocumab in Japanese Patients Hospitalized for Acute Coronary Syndrome With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Statin - WHO ICTRP	NCT02984982	A7
188	Efficacy of Alirocumab in the arteriosclerotic biomarker changes after percutaneous coronary angioplasty (PCI).	JPRN-UMIN000032843	A5
189	Effect of Alirocumab(proprotein convertase subtilisin/kexin type9 inhibitor) and Rosuvastatin or Rosuvastatin alone on lipid core plaques in coronary artery disease evaluated by near-infrared spectroscopy intravascular ultrasound	JPRN-UMIN000031243	A3
190	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Followed by an Open Label Treatment Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia - WHO ICTRP	NCT03510884	A1
191	PCSK9 Inhibitor: a New Tool to Fight Septic Shock - WHO ICTRP	NCT03634293	A1
192	A Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Usability Study of the Commercial 1 mL Alirocumab Auto-injector Device (AI) and the New 2 mL Auto-injector Device (SYDNEY) in High or Very High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid-Modifying Therapy - WHO ICTRP	NCT03415178	A3
193	PCSK9 Inhibition in Patients With Symptomatic Intracranial Atherosclerosis - WHO ICTRP	NCT03507374	A3
194	Pilot Study: The LIPL-PLATELET Study - WHO ICTRP	2017-003483-12	A6
195	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFECT OF SAR236553/REGN727 ON THE OCCURRENCE OF CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WHO HAVE RECENTLY EXPERIENCED AN ACUTE CORONARY SYNDROME - WHO ICTRP	PER-026-13	E
196	The Efficacy of Alirocumab for Thin-cap fibroatheroma in Patients With Coronary Artery Disease Estimated by Optical	NCT03552432	A1



	Coherence Tomography: Single Center, Randomized, Open-label, Trial - WHO ICTRP		
197	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia - PharmNet.Bund	2017-001388-19	A2
198	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ALIROCUMAB IN PATIENTS WITH HOMOZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA - PharmNet.Bund	2017-000351-95	A1
199	Modeling of the impact of a PCSK9 inhibition on lipoproteins in patients with dyslipidemia - PharmNet.Bund	2016-003551-30	A5
200	A Randomized, Open-Label, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab Versus Usual Care in Patients with Type 2 Diabetes and Mixed Dyslipidemia at High Cardiovascular Risk with Non-HDL-C Not Adequately Controlled with Maximally Tolerated Statin Therapy - PharmNet.Bund	2015-001934-19	A6
201	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of Alirocumab in insulin treated patients with type 1 or type 2 diabetes and with hypercholesterolemia at high cardiovascular risk not adequately controlled on maximally tolerated LDL-C lowering therapy. - PharmNet.Bund	2015-000799-92	A3
202	A Multi-Country, Multicenter, Single-Arm, Open-Label Study to Document the Safety, Tolerability and Effect of Alirocumab on atherogenic lipoproteins in High Cardio-Vascular Risk Patients With Severe Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Conventional Lipid-Modifying Therapies - PharmNet.Bund	2015-000620-28	A5
203	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Undergoing Lipid Apheresis Therapy - PharmNet.Bund	2014-001917-20	A8
204	Open-Label Extension Study of EFC12492, R727-CL-1112, EFC12732 and LTS11717 Studies to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia - PharmNet.Bund	2013-002572-40	A5
205	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of Alirocumab (SAR236553/REGN727) on the Occurrence of Cardiovascular Events in Patients Who Have Recently Experienced an Acute Coronary Syndrome - PharmNet.Bund	2011-005698-21	E

206	A Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of REGN727 Added-on to Rosuvastatin versus Ezetimibe Added-on to Rosuvastatin versus Rosuvastatin Dose Increase in Patients Who are Not Controlled on Rosuvastatin - PharmNet.Bund	2012-002333-11	A8
207	A Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of REGN727 Added-on to Atorvastatin versus Ezetimibe Added-on to Atorvastatin versus Atorvastatin Dose Increase versus Switch to Rosuvastatin in Patients Who are Not Controlled on Atorvastatin - PharmNet.Bund	2012-002344-24	A8
208	A Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 Versus Ezetimibe in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Statin Therapy - PharmNet.Bund	2011-004130-34	E
209	Long-term safety and tolerability of SAR236553 (REGN727) in High Cardiovascular Risk Patients with Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled with Their Lipid Modifying Therapy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study - PharmNet.Bund	2011-002806-59	A8

#### **Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

#### **Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Es werden keine nicht-randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

#### **Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Es werden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-90 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-90 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

**OUTCOMES**

Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie OUTCOMES

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie im Parallelgruppendesign um den Effekt von SAR236553/REGN727 (Alirocumab) auf das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse in Patienten mit kürzlich aufgetretenem akuten Koronarsyndrom zu evaluieren.</p> <p><b>Primäre Zielsetzung</b></p> <p>Vergleich des Effekts von SAR236553 mit Placebo hinsichtlich des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse (zusammengesetzter Endpunkt aus „Tod durch koronare Herzkrankheit (KHK)“, „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt (MI)“, „Tödlicher und nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall“, „Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris“) in Patienten, bei denen 4-16 Wochen vor Randomisierung ein Ereignis eines akuten Koronarsyndroms (ASC) auftrat und welche mit einer intensiven Statintherapie (Atorvastatin 40/80 mg oder Rosuvastatin 20/40 mg) oder einer maximal tolerierten Dosis dieser Statine oder anderer (als Statine) Lipidmodifizierender Therapien behandelt wurden.</p> <p><b>Sekundäre Ziele</b></p> <p>Vergleich der Wirksamkeit von SAR236553 versus Placebo hinsichtlich der sekundären Endpunkte („Jegliches KHK-Ereignis“, „Schwere KHK-Ereignisse“, „Jegliches kardiovaskuläres Ereignis“, Zusammenfassung von „Tod jeglicher Ursache“/ „Nicht-tödlicher Herzinfarkt“/ „Nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall“ sowie „Tod jeglicher Ursache“.</p> <p>Ein „Clinical Events Committee“ (CEC) wurde eingerichtet um verblindet über Ereignisse hinsichtlich der primären und sekundären kardiovaskulären Endpunkte sowie „Tod jeglicher Ursache“ zu urteilen.</p> <p>Evaluiert werden soll:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Sicherheit und Verträglichkeit von SAR236553 während der Studie.</li> <li>• Die Entwicklung von anti-SAR236553-Antikörpern.</li> <li>• Der Effekt von SAR236553 auf LDL-C, ApoB, Non-HDL-C.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p><b>Allokation:</b> randomisiert, stratifiziert nach Land</p> <p><b>Verblindung:</b> doppelblind</p> <p><b>Design:</b> zweiarstig, Placebo-kontrolliert, Parallelgruppendesign</p> <p><b>Studienorganisation:</b> multinational, multizentrisch</p> <p><b>Phase:</b> 3</p> <p><b>Ranndomisierung:</b> 1:1 (Alirocumab:Placebo)</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Originalprotokoll: 19.07.2012</p> <p>Änderung 1: 17.09.2012 (global)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des Wortlauts der Ausschlusskriterien E07 und E23 zur besseren Verständlichkeit.</li> <li>• Um Duplizierung von Daten zu vermeiden, werden ausgeschlossene Wirksamkeitsendpunkte nicht in den UEs gemeldet.</li> </ul> <p>Änderung 2: 01.03.2013 (lokal in Frankreich)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auf Wunsch der französischen Gesundheitsbehörden wurde das Ausschlusskriterium „bekannte Historie aktiver Sehnervenkrankheiten“ eingeführt.</li> </ul> <p>Änderung 3: 22.03.2013 (lokal in Lettland)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auf Wunsch der lettischen Gesundheitsbehörden wurden EKG-Messungen während jeder Visite in der in Doppelblind-Periode sowie spezifische Messungen im Bezug auf latente/aktive Tuberkulose eingeführt.</li> </ul> <p>Änderung 4: 25.03.2013 (lokal in Deutschland)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auf Wunsch der deutschen Gesundheitsbehörden wurde ein Ausschlusskriterium im Bezug auf eine bekannte HIV-Infektion hinzugefügt. Ausschlusskriterium E09 wurde so modifiziert, dass HIV-positive Patienten durch Tests exkludiert werden.</li> <li>• Revision von Ausschlusskriterium E21 in Bezug auf Überempfindlichkeit gegen monoklonale Antikörper-Therapeutika um zu spezifizieren, dass es sich auf alle Bestandteile des Medikaments – auch Arzenistoffträger – bezieht.</li> </ul> <p>Änderung 5: 29.07.2013 (lokal in China)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verdeutlichungen in den Definitionen der Wirksamkeitsendpunkte</li> <li>• Verdeutlichungen und Vereinfachungen in Zusammenhang mit der Einlaufzeit</li> <li>• Anpassungen einiger Einschluss-/Ausschlusskriterien</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anpassung einiger Lipid-Bewertungen</li> </ul> <p>Änderung 6: 05.12.2013 (global)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verdeutlichungen in den Definitionen der Wirksamkeitsendpunkte</li> <li>• Verdeutlichungen und Vereinfachungen in Zusammenhang mit der Einlaufzeit</li> <li>• Anpassungen einiger Einschluss-/Ausschlusskriterien</li> <li>• Verdeutlichungen und Anpassungen beim Lipid-Monitoring und der LMP nach der Randomisierung</li> <li>• Verdeutlichungen im Sicherheitsabschnitt und Ergänzung der Analyse von kardiovaskulären Vorfällen in Bezug auf periphere Arterienerkrankungen und venöse Thromboembolie</li> </ul> <p>Änderung 7: 11.04.2014 (lokal in China)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderungen zur Anpassung an den globalen Zusatz 6 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anpassung der Patientenpopulation</li> <li>▪ Anpassungen beim Lipid-Monitoring und der LMP nach der Randomisierung</li> <li>▪ Ergänzung der Analyse von kardiovaskulären Vorfällen in Bezug auf periphere Arterienerkrankungen und venöse Thromboembolie</li> </ul> </li> </ul> <p>Änderung 8: 16.04.2015 (global)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufgrund von Verzögerungen Aufteilung der Randomisierung in zwei Schritten: Zuerst Abschluss der Randomisierung (ausser China) nachdem 18000 Patienten randomisiert wurden, dann Abschluss der Randomisierung in China, wenn dort 600 Patienten randomisiert wurden.</li> <li>• Neurologische und neurokognitive Vorfälle wurden als UESIs eingestuft. Folgte darauf weitere Untersuchungen oder Überweisung zu einem Facharzt, erfolgte sofortige Benachrichtigung und beschleunigte Unterweisung des Sponsors.</li> </ul> <p>Änderung 9: 10.12.2015 (lokal in China)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auf Empfehlung der chinesischen Gesundheitsbehörden wird der Einfluss der Behandlung auf Steroidhormone untersucht.</li> </ul> <p>Änderung 10: 27.01.2016 (lokal in Kolumbien)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auf Wunsch der kolumbianischen Gesundheitsbehörden wird eine zusätzliche jährliche neurologische Untersuchung eingeführt um die Erkennung potentieller neurologischer UEs zu verbessern.</li> </ul> <p>Änderung 11: 25.02.2016 (global)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zur Vereinfachung entfällt der geplante zusätzliche Folgekontakt für Patienten, die zur finalen Untersuchung am</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienende noch behandelt werden.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <p>Hospitalisierung auf Grund eines akuten Koronarsyndroms definiert durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ischämische Symptome mit instabilem Muster, die in Ruhe oder bei minimaler Anstrengung innerhalb von 24 Std nach einer ungeplanten Krankenhauseinlieferung auftraten, aufgrund einer vermuteten oder nachgewiesenen obstruktiven Koronarerkrankung und mindestens einer der folgenden Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Erhöhte kardiale Biomarker ODER</li> <li>○ Ruhe-EKG-Veränderungen konsistent mit Ischämie oder Infarkt UND zusätzliche Hinweise auf eine obstruktive Koronarerkrankung.</li> </ul> </li> <li>• Patienten, die nicht angemessen kontrolliert werden (definiert durch mindestens eines der folgenden: LDL-C <math>\geq 70</math> mg/dl [<math>\geq 1.81</math> mmol/L], ApoB <math>\geq 80</math> mg/dl [<math>\geq 0.8</math> mmol/L], or Non-HDL-C <math>\geq 100</math> mg/dl [<math>\geq 2.59</math> mmol/L]) bei der qualifizierenden Visite (V2), trotz evidenzbasierter lipidsenkender Therapie (einschließlich intensiver Atorvastatin/ Rosuvastatin-Therapie oder maximal tolerierter Dosis einer dieser beiden Statine oder anderer nicht-Statin LMTs).</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <p><i>Für den Beginn der Run-In-Phase (Einlaufzeit) und die doppelblinde Behandlungsphase (Randomisierung)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle der folgenden: LDL-C <math>&lt; 70</math> mg/dl (<math>&lt; 1.81</math> mmol/L), ApoB <math>&lt; 80</math> mg/dl (<math>&lt; 0.8</math> mmol/L) und Non-HDL-C <math>&lt; 100</math> mg/dl (<math>&lt; 2.59</math> mmol/L) an der qualifizierenden Visite (V2).</li> <li>• Alter <math>&lt; 40</math> Jahre</li> <li>• Patienten, bei denen ein ACS-Ereignis mehr als 16 Wochen (+ 3 Tage) vor der Randomisierungsvisite (V3) aufgetreten ist.</li> <li>• Keine stabile Dosis von Atorvastatin oder Rosuvastatin mindestens 2 Wochen vor der qualifizierenden Visite (V2 oder V2b) und mindestens 4 Wochen vor der Randomisierungsvisite (V3) oder keine stabile Dosis einer anderen zugelassenen LMT mindestens 4 Wochen vor der qualifizierenden Visite (V2 oder V2b) und mindestens 6 Wochen vor der Randomisierungsvisite (V3, Monat 0).</li> <li>• Unkontrollierte Hypertonie (SBP <math>&gt; 180</math> mmHg oder DBP <math>&gt; 110</math> mmHg) zu V2 oder V3.</li> <li>• New York Heart Association Klasse III oder IV persistierende kongestive Herzinsuffizienz trotz Behandlung oder falls LVEF <math>&lt; 25</math> % gemessen wurde.</li> <li>• Bekannte Krankengeschichte mit hämorrhagischem Schlaganfall.</li> <li>• Triglyzeride (TG) im Nüchternserum <math>&gt; 400</math> mg/dl (<math>&gt; 4,52</math> mmol/L) vor Randomisierung</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studiendurchführung durch:</p> <p><b>Studienzentren</b></p> <p>1387 aktive Studienzentren, die mindestens einen Patienten screenen. In 1328 von diesen randomisierten wurde mindestens ein Patient randomisiert.</p> <p>Die Zentren waren in 57 Ländern weltweit angesiedelt:</p> <p>Argentinien, Australien, Österreich, Belgien, Bosnien-Herzegowina; Brasilien, Bulgarien, Kanada, Chile; China, Kolumbien, Kroatien; Tschechien, Dänemark; Estland, Finnland; Frankreich; Georgien, Deutschland; Griechenland; Guatemala, Hongkong; Ungarn, Indien; Israel, Italien; Japan, Südkorea; Lettland, Litauen; Mazedonien, Malaysia; Mexiko, Niederlande; Neuseeland; Norwegen; Peru, Philippinen; Polen, Portugal; Rumänien; Russland; Serbien; Singapur; Slowakei; Slowenien; Südafrika; Spanien; Sri Lanka; Schweden; Schweiz; Taiwan; Türkei; Ukraine; Großbritannien; Vereinigte Staaten von Amerika (USA)</p> <p><b>Gremien</b></p> <p>Die Studie wurde durch verschiedene Gremien betreut, dazu zählen das Executive Steering Committee, ein Independent Data Monitoring Committee (DMC), ein Clinical Events Committee (CEC) sowie ein Neurocognitive Expert Panel (NCEP) und ein Diabetes Expert Panel (DEP).</p> <p>Das Executive Steering Committee, geleitet durch die beiden Co-Vorsitzenden Prof. Steg and Dr. Schwartz, bestand aus universitären Wissenschaftlern mit klinischer und methodologischer Expertise und trug die Gesamtverantwortung für die Studienaufführung.</p> <p>Das DMC, bestehend aus unabhängigen Mitgliedern, überwachte die Patientensicherheit durch die Überprüfung von akkumulierten und entblindeten Sicherheitsdaten.</p> <p>Das unabhängige CEC, geleitet durch das Duke Clinical Research Institute, bestand aus Kapazitäten im Bereich der kardiovaskulären Erkrankungen und trug die Verantwortung für die Definierung, Validierung und Klassifizierung (verblindet) aller primärer und sekundärer Endpunkte, die mit kardiovaskulären Folgen assoziiert wurden, sowie für die Validierung der Klassifizierung aller Todesursachen.</p> <p>Das unabhängige NECP, bestehend aus drei Krankenhausärzten, bewertete auf der Basis der verblindeten Daten alle neurokognitiven unerwünschten Ereignisse während der Studie.</p> <p>Das unabhängige DEP, bestehend aus drei Krankenhausärzten, bewertete anhand der verblindeten Daten zur antidiabetischen Medikation vor, während und nach der Basislinie potentielle Diabetes-Fälle.</p> <p>Das Datenmanagement wurde an Covance in Princeton, New Jersey (USA) ausgegliedert. Projektmanagement und -monitoring, zunächst an Covance ausgegliedert, wurden ab Dezember 2014 komplett an das Sanofi-Management übertragen. Statistische Analysen wurden vom Sanofi Research Biostatistics and Programming Department, Paris (Frankreich) durchgeführt.</p> <p>Das Covance Central Laboratory analysierte die Lipidproben, führte die</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Sicherheits tests im Labor durch und sammelte die Antikörper- und Pharmacogenomikproben ein. Antikörperproben wurden unter der Verantwortung der Regeneron Clinical Bioanalysis Group durchgeführt. Die Probensammlung wurde von Covance Central Laboratory verwaltet.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>In der Studie gab es zwei Behandlungsarme.</p> <p><b>Interventionsarm</b>  <u>Prüfarznei:</u> SAR236553 (Alirocumab)  <u>Formulierung:</u> Steriler SAR236553-Wirkstoff in einer Konzentration von 75 mg/ml oder 150 mg/ml in 10 mM Histidin, pH 6,0, 0,01 % (w/v) Polysorbat 20 und 10 % (w/v) Saccharose  <u>Dosierung:</u>  75 mg alle 2 Wochen ODER 75 mg alle 2 Wochen bis zum 2. Monat, gefolgt von 150 mg alle 2 Wochen ab dem 2. Monat (mit Erfüllung der Kriterien für Hochtitration oder Runtertitration)  Hochtitration von 75 mg auf 150 mg fand statt, wenn in V4 LDL-C<math>\geq</math>50 mg/dL (1,29 mmol/L) gemessen wurde. Im Anschluss wurden Patienten mit einer 150 mg Dosis wieder auf 75 mg runtertitriert, wenn bei Messungen LDL-C<math>&lt;</math>25 mg/dL (0,65 mmol/L) bzw. zweimal aufeinanderfolgend LDL-C<math>&lt;</math>15 mg/dL (0,39 mmol/L) ergab. Die 75 mg Dosis blieb für Patienten mit LDL-C<math>&lt;</math>25 mg/dL (0,65 mmol/L) oder zweimal aufeinanderfolgenden LDL-C<math>&lt;</math>15 mg/dL (0,39 mmol/L)-Werten konstant. Alle Titrierungen wurden verblindet per IVRS/IWRS durchgeführt und beinhalteten ein erweitertes Monitoring durch einen unabhängigen Arzt.</p> <p><u>Administration:</u>  Über subkutane (SC) Injektion in den Bauch, Oberschenkel oder äußeren Bereich des Oberarms.</p> <p><b>Kontrollarm</b>  <u>Prüfarznei:</u> Placebo  <u>Formulierung:</u> gleiche Formulierung wie SAR236553 ohne den Zusatz des Proteins  <u>Administration:</u>  Über subkutane (SC) Injektion in den Bauch, Oberschenkel oder äußeren Bereich des Oberarms.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primärer Endpunkt</b>  Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer der folgenden klinischen Ereignisse (bestimmt durch CEC):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod durch koronare Herzkrankheit (KHK)</li> <li>• Jeglicher nicht-tödlicher Myokardinfarkt (MI)</li> <li>• Tödlicher und nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall</li> <li>• Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris</li> </ul> <p><b>Sekundäre Hauptendpunkte der Wirksamkeit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>irgendeines KHK-Ereignisses (bedeutendes KHK-Ereignis, Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris, Hospitalisierung, unvorhergesehene koronare Revaskularisierungsprozedur)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit von der Randomisierung bis zum bis zum ersten Auftreten eines bedeutenden KHK-Ereignisses (Tod durch KHK, nicht-tödlicher MI)</li> <li>• Zeit von der Randomisierung bis zum bis zum ersten Auftreten irgendeines kardiovaskulären Ereignisses definiert wie folgend: jegliches nicht-tödliches KHK-Ereignis, jeglicher kardiovaskuläre Tod und nicht-tödliche ischämische Schlaganfälle</li> <li>• Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten von Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher MI, nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall</li> <li>• Zeit von der Randomisierung bis zum Tod (Tod jeglicher Ursache)</li> </ul> <p><b>Weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Individuelle Betrachtung der Einzelkomponenten des primären Endpunktes: Tod durch KHK, nicht-tödlicher MI, tödlicher und nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris</li> <li>• Hospitalisierung aufgrund nicht-vorhersehbarer koronarer Revaskularisierungsprozedur</li> <li>• Herzinsuffizienz mit dem Bedarf einer Hospitalisierung</li> </ul> <p><b>Sicherheitsendpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle unerwünschten Ereignisse, Puls und Blutdruck, hämatologische und bioschemische Messungen</li> </ul> <p><b>Weitere Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-SAR236553-Antikörper (wiederholte Erhebung während des Studienverlaufs)</li> <li>• Prozentuale Veränderung der Werte für berechnetes LDL-C, ApoB und non-HDL-C</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Folgende Endpunkte wurden nach Studienbeginn geändert oder hinzugefügt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kardiovaskuläre Vorfälle von Interesse (mit Ausnahme von von Wirksamkeitsendpunkten) am 5.12.2018 als Endpunkt hinzugefügt</li> <li>• Der sekundäre Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund koronarer Revaskularisierung“ wurde im Sinne der Verständlichkeit am 5.12.2018 neu formuliert</li> </ul>
7	Fallzahl	<p>Geplant: 18.000  Randomisiert: 18.924 (9462 im Alirocumab- und 9462 im Vergleichsarm)  Behandelt: 18.894 (9451 im Alirocumab und 9443 im Vergleichsarm)</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Basierend auf der Zielgruppe für die Studie wird in der Placebo-Gruppe eine Kaplan-Meier-Ereignisrate von 11,4 % nach 48 Monaten (3,8 % nach 12 Monaten, 6,4 % nach 24 Monaten, 9,0 % nach 36 Monaten) angenommen.</p> <p>Mit einer 40-monatigen Rekrutierungsperiode, einem Gesamtstudienzeitraum von 64 Monaten, 9000 Patienten pro Gruppe (insgesamt 18.000) und 1.613 Patienten, bei denen mindestens ein Ereignis des primären Endpunktes auftrat, hat die Studie eine Power von 90 % (einseitiger Log-Rank-Test bei einem Gesamt-<math>\alpha</math>-Niveau von 0,025) unter der Annahme einer 15 % igen Risikoreduktion in Verbindung mit einer SAR236553 (Alirocumab)-Behandlung.</p> <p>Die Berechnung der Stichprobengröße berücksichtigt zwei Zwischenanalysen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><b>Interimsanalysen</b></p> <p>Die Patienten werden beobachtet bis bei 1.613 Patienten mindestens ein primäres Endpunkt-Ereignis auftrat oder für etwa 24 Monate nach Randomisierung des letzten Patienten, je nachdem was zuletzt eintritt.</p> <p>Zwischenanalysen zur Zwecklosigkeit werden unter der Aufsicht des CV DMC durchgeführt, wenn 50 % und 75 % der Ereignisse eingetreten sind.</p> <p>Eine Zwischenanalyse zur Wirksamkeit wird durchgeführt, wenn 75 % der Ereignisse eingetreten sind.</p> <p>Die Kontrolle des Fehlers 1. und 2. Art wird durch die Verwendung der Gamma(-5)-Ausgabefunktion für den Fehler 2. Art (Zwecklosigkeit) und Gamma (-22) für den Fehler 1. Art (Wirksamkeit) sichergestellt.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	<p>Die Randomisierung auf die beiden Behandlungsarme (Alirocumab, Placebo) erfolgte im Verhältnis 1:1 mittels permutierter Blöcke.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte 4 bis 52 Wochen nach dem Indexereignis und war stratifiziert nach Ländern.</p>
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Das Randomisierungsliste wurde durch einen Anbieter für zentralisierte Behandlungszuweisungssysteme anhand eines Randomisierungsschemas des Studien-Biostatistiklers erzeugt. Die praktische Randomisierung erfolgt wahlweise mittels eines <i>Interactive Voice Response System (IVRS)</i> oder <i>Interactive Web Response System (IWRS)</i>.</p>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung auf die beiden Behandlungsarme (Alirocumab, Placebo) erfolgte im Verhältnis 1:1 mittels permutierter Blöcke.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte 4 bis 52 Wochen nach dem Indexereignis und war stratifiziert nach Ländern.</p>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob	<p>Doppelblinde Behandlungskits (Placebo oder Alirocumab) werden anhand einer von Sanofi erstellten randomisierten Liste nummeriert und anschließend durch das IVRS/IWRS randomisiert den Patienten zugeordnet.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Das Randomisierungsliste wird durch einen Anbieter für zentralisierte Behandlungszuweisungssysteme anhand eines Randomisierungsschemas des Studien-Biostatistiklers erzeugt. Der Versuchsleiter initiiert die Randomisierung bei Patienteneignung mittels IVRS/IWRS.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	A) ja B) ja C) ja Alirocumab und Placebo wurden in identischen Autoinjektoren bereitgestellt und identisch verpackt und beschriftet. Jedes Kit für eine doppelblinde Behandlung enthält eine eindeutige Nummer, die von einem Computerprogramm bei Sanofi generiert wird. Die Zuteilung der Kits erfolgte mittels IVRS/IWRS. In Übereinstimmung mit dem Doppelblinddesign bleiben Studienpatienten, Prüfärzte und Mitarbeiter des Prüfzentrums verblindet für die Studienbehandlung und haben keinen Zugriff auf die Randomisierungsliste (Behandlungscodes).
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Zur Minimierung von Verzerrungen wurden die Autoinjektoren in beiden Gruppen (Alirocumab und Placebo) identisch verpackt und beschriftet. Eine optische Unterscheidung war somit in beiden Fällen der Intervention nicht möglich
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<b>Primäre Analyse</b> Der primäre Endpunkt wird zwischen den Behandlungsgruppen durch einen Log-Rank-Test verglichen, stratifiziert nach Regionen (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, andere Regionen). Die Verteilung wird nach Behandlungsgruppe mit Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die Behandlungs-Hazard-Ratios (HRs) für den primären Endpunkt werden anhand von Cox-Regressionsmodellen geschätzt, die nach Regionen stratifiziert sind. <b>Analyse der sekundären Hauptendpunkte</b> Eine hierarchische Prozedur wird verwendet, um den Fehler erster Art zu kontrollieren und multiple Endpunkte zu handhaben. Wenn die primäre Endpunktanalyse signifikant ist (zum einseitigen $\alpha$ -Niveau von 0,0001 bei der zweiten Zwischenanalyse oder zum einseitigen $\alpha$ -Niveau von 0,0249 bei der finalen Analyse), werden die sekundären Hauptwirksamkeitsendpunkte in der unter „primäre und sekundäre Endpunkte“ angegebenen Reihenfolge der Reihe nach getestet. Sekundäre Endpunkte werden in der ITT-Population unter Verwendung der gleichen statistischen Methodik wie für den primären Endpunkt analysiert (Ereigniszeit-Analyse).

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Sicherheitsanalyse</b></p> <p>Die Analyse der Sicherheit (unerwünschte Ereignisse, Laborparameter, Vitalzeichen) erfolgt deskriptiv und auf Grundlage der Sicherheitspopulation (Safety-Population).</p> <p>Die Sicherheitsanalyse konzentriert sich auf den Zeitraum der Behandlungs-bedingten unerwünschten Ereignisse konzentrieren. Dieser Zeitraum ist definiert als die Zeit von der ersten bis zur letzten Dosisgabe des doppelblinden interventionellen Arzneimittels + 70 Tage (10 Wochen).</p> <p><b>Interimsanalysen</b> (siehe 7b)</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>A priori definierte Subgruppen für den Primären Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht (männlich, weiblich)</li> <li>• Alter (&lt;65, ≥65 Jahre)</li> <li>• Rasse (weiß, schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch, andere)</li> <li>• Land (USA, Polen, Israel, Russische Föderation, Brasilien, Spanien, Südafrika, Niederlande, Argentinien, Deutschland, Ukraine)</li> <li>• Region (Nord-, Südamerika, Ost-, Westeuropa, Asien, Rest der Welt)</li> <li>• Region (USA, Nicht-USA)</li> <li>• Zeit seit ACS-Ereignis (&lt;8, ≥8 – &lt;24, ≥24 Wochen)</li> <li>• BMI (&lt;30, &gt;30 kg/m<sup>2</sup>)</li> <li>• Alter (&lt;65, ≥65 – &lt;75, ≥75 Jahre)</li> <li>• Ethnie (hispanisch/latino, nicht hispanisch/nicht latino)</li> <li>• Statindosis zur Randomisierung (Hochdosis Atorvastatin/Rosuvastatin, jedes andere Statin, kein Statin)</li> <li>• Diabetes mellitus zu Baseline (Diabetes, Pre-Diabetes/Normoglykämisch)</li> <li>• Diabetes Mellitus Status zu Baseline (Diabetes, Pre-Diabetes, Normoglykämisch)</li> <li>• Baseline LDL-C (&lt;80, ≥80 – &lt;100, ≥100 mg/dl)</li> <li>• Index ACS Event (UA, STEMI, NSTEMI)</li> <li>• Vorausgegangener Schlaganfall (ja; nein)</li> <li>• Baseline Non-HDL-C (&lt;110, ≥110 – &lt;130, ≥130 mg/dl)</li> <li>• Baseline Apo B (&lt;75, ≥75 – &lt;90, ≥90 mg/dl)</li> <li>• Baseline Lp(a) (&lt;50, ≥50 mg/dl)</li> <li>• Baseline hsCRP (&lt;2, ≥2 mg/L)</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a.) Anzahl randomisierter Studienteilnehmer: 18 924 (9462 in der Alirocumab-Gruppe, 9462 in der Placebo-Gruppe)</p> <p>b.) Anzahl behandelter Studienteilnehmer: 18 894 (9451 in der Alirocumab-Gruppe, 9443 in der Placebo-Gruppe)</p> <p>c.) Anzahl in der Analyse berücksichtigter Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Effizient: 18 924 (9462 in the Alirocumab-Gruppe, 9462 in der Placebo-Gruppe)</li> <li>• Sicherheit: 18 894 (9451 in der Alirocumab-Gruppe, 9443 in der Placebo-Gruppe)</li> </ul> <p>ADA: 18188 (9091 in the Alirocumab-Gruppe, 9097 in the Placebo-Gruppe)</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Von den randomisierten Patienten haben in der Placebo-Gruppe 1496 Patienten (15,8 %) und in der Alirocumab-Gruppe 2073 Patienten (21,9 %) die Behandlung während der Studie beendet.</p> <p>In der Placebo-Gruppe waren die Gründe</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• unerwünschte Ereignisse (3,7 %)</li> <li>• schlechte Compliance des Protokolls (5,7 %)</li> <li>• andere Gründe (6,5 %)</li> <li>• fehlende Gründe (&lt;0,1 %)</li> </ul> <p>In der Alirocumab-Gruppe waren die Gründe</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• unerwünschte Ereignisse (3,8 %)</li> <li>• dem Auftreten zwei aufeinander folgender LDL-C&lt;15 mg/dL-Werte (7,7 %)</li> <li>• schlechte Compliance des Protokolls (4,8 %)</li> <li>• andere Gründe (5,5 %)</li> </ul> <p>fehlende Gründe (&lt;0,1 %)</p>
<b>14</b>	Aufnahme/Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Qualifizierendes Ergebnis für die Studienteilnahme der Probanden war ein akutes Koronarsyndrom (ACS), auf das eine Einlaufzeit folgte. Diese Einlaufzeit beinhaltete zwei Bedingungen, die beide erfüllt werden mussten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die gesamte Einlaufzeit zwischen Screening-Kontrolle (V1) und der Randomisierungs-Kontrolle (V3) musste zwischen zwei und 16 Wochen (+ fünf Tage) liegen</li> <li>• Die Zeitspanne zwischen dem qualifizierenden Ereignis (ACS) und der Randomisierungs-Kontrolle (V3), d.h. die Zeit vor der Einlaufzeit und die Einlaufzeit selbst, durfte insgesamt nicht kürzer als vier und nicht länger als 52 Wochen (+ fünf Tage) sein.</li> </ul> <p>Nach der Einlaufzeit wurden nur Probanden randomisiert und in die Doppelblindstudien-Phase aufgenommen, die trotz optimaler LMT (min. zwei Wochen) folgende vorher spezifizierte LDL-C-Werte in dem Blutproben aus V2 nicht erreichten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LDL-C<math>\geq</math>70 mg/dL (<math>\geq</math>1.81 mmol/L) oder</li> <li>• Apo B<math>\geq</math>80 mg/dL oder</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-HDL-C <math>\geq</math> 100 mg/dL (<math>\geq</math> 2.59 mmol/L)</li> </ul> <p>Eine finale klinische Kontrolle sollte bei allen randomisierten Patienten zwischen dem CSED und dem CSED + 30 Tage stattfinden.</p>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	<p>Das definierte Studienende (CSED) wurde definiert als der Punkt, an dem 1613 Patienten mindestens ein primäres Wirksamkeitsereignis erreicht haben, oder 24 Monate nach dem Abschluss der Randomisierung (ausser China), je nachdem was zuerst eintrat.</p> <p>Gemäß der Änderung Nr. 8 zum Studienprotokoll (Amendment 16-1-1-8) mussten aufgrund lokaler Zulassungsbestimmungen mindestens 600 chinesische Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Aufgrund eines verzögerten Studienstarts in diesem Land wurde die Randomisierung in zwei aufeinanderfolgenden Schritten durchgeführt. Der erste Schritt bestand darin die Randomisierung in allen Ländern (mit Ausnahme von China) abzuschließen, kurz nachdem weltweit insgesamt 18.000 Patienten randomisiert worden waren. Der zweite Schritt bestand darin, die Randomisierung in China zu beenden, kurz nachdem dort insgesamt 600 Patienten randomisiert wurden oder zum CSED, je nachdem was zuerst eintrat.</p> <p>Das Studienende wurde am 11. November 2017, zwei Jahre nach dem der letzte Patient randomisiert wurde (11. November 2015), erreicht.</p>
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

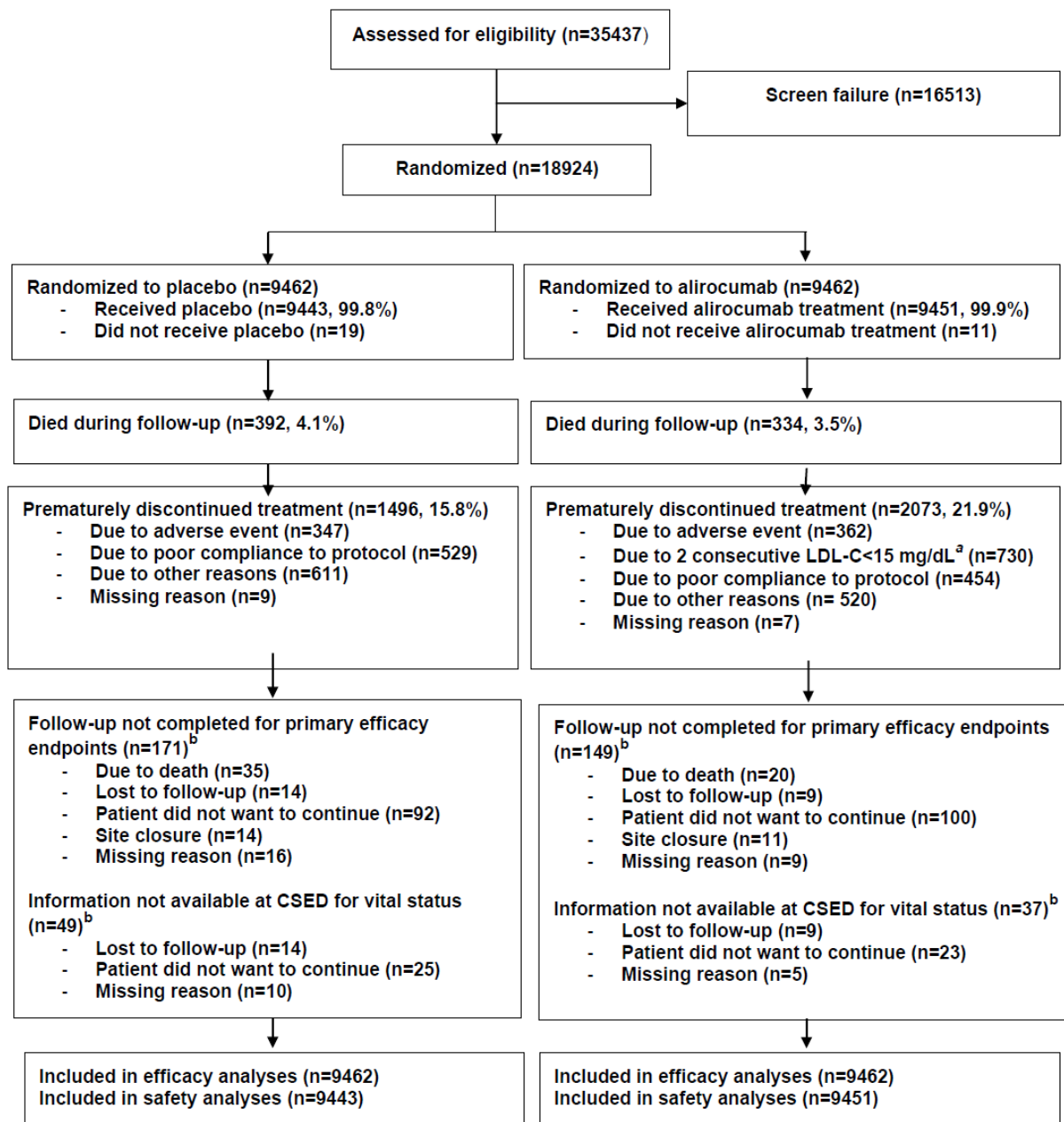


Abbildung 4-37: Patientenfluss in der Studie OUTCOMES gemäß Studienprotokoll

<sup>a</sup> Im Fall von zwei aufeinanderfolgenden LDL-C-Werten <15 mg/dL in der Alirocumab-Gruppe wurde die Alirocumab-Gabe durch eine verblindete Placebo-Injektion für die restliche Dauer der Studie ersetzt. Diese Placebo-Injektionen wurden nicht als doppelblinde IMP-Injektionen betrachtet.

<sup>b</sup> Die Gründe waren für 25 Patienten beim primären Wirksamkeitsendpunkt (9 in der Alirocumab- und 16 in der Placebo-Gruppe) und für 15 Patienten beim Vitalparameterstatus (5 in der Alirocumab- und 10 in der Placebo-Gruppe) nicht verfügbar.

**COMBO II**

Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie COMBO II

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab SAR236553/REGN727 (Alirocumab) gegenüber Ezetimib bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und Hypercholesterinämie, die mit ihrer Statintherapie nicht ausreichend kontrolliert werden</p> <p>Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab bei Patienten mit Hypercholesterinämie und bestehender koronarer Herzkrankheit oder Risikoäquivalente, deren LDL-C-Werte mit einer maximal tolerierten Statindosis nicht adäquat kontrolliert sind</p> <p><b>Primäre Zielsetzung</b></p> <p>Demonstration der Reduktion von <i>Low-density-lipoprotein</i>-Cholesterin (LDL-C) durch SAR236553 als Add-On-Therapie zu einer stabilen maximal tolerierten Statin-Tagesdosis im Vergleich zu 10 mg Ezetimib täglich nach 24 Wochen Behandlung bei Patienten mit Hypercholesterinämie bei hohem kardiovaskulärem (CV) Risiko.</p> <p><b>Sekundäre Ziele</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung des Effekts von 75 mg SAR236553 im Vergleich zu Ezetimib auf LDL-C nach 12-wöchiger Behandlung</li> <li>• Untersuchung des Effekts von 75 mg SAR236553 im Vergleich zu Ezetimib auf andere Lipidwerte (z. B. ApoB, Non-HDL-C, Gesamtcholesterin, Lp(a), HDL-C, Triglyzeride und ApoA-1)</li> <li>• Untersuchung der Langzeitwirkung von SAR236553 auf LDL-C</li> <li>• Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von SAR236553</li> <li>• Untersuchung des Auftretens von anti-SAR236553-Antikörpern (ADAs)</li> <li>• Untersuchung der Pharmakokinetik (PK) von SAR236553</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p><b>Allokation:</b> randomisiert</p> <p><b>Verblindung:</b> doppelblind, doppeldummy</p> <p><b>Design:</b> zweiarmig, Ezetimib-kontrolliert, Parallelgruppendesign</p> <p><b>Studienorganisation:</b> multinational, multizentrisch</p> <p><b>Phase:</b> 3</p> <p><b>Randomisierung:</b> 2:1 (Alirocumab:Ezetimib)</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit	<p><b>Originalprotokoll:</b> 06.04.2012</p> <p>Es gab insgesamt 6 <b>Anpassungen des klinischen Studienprotokolls:</b></p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Begründung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 05.09.2012 für Südkorea</li> <li>• 25.09.2012 für Frankreich</li> <li>• 12.10.2012 für Dänemark</li> <li>• 07.02.2013 für alle Studienzentren/-länder</li> <li>• 07.03.2013 für Deutschland</li> <li>• 26.02.2014 für alle Studienzentren/-länder</li> </ul> <p>Es erfolgten folgende relevante Änderungen:</p> <p>25.09.2012 für Frankreich Im Anschluss an die Anfrage "Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé" (ANSM) wurde das neue Ausschlusskriterium "Bekanntes Vorgeschiehen der aktiven Sehnervenkrankheit" hinzugefügt. Änderungsantrag 2 galt nur für Frankreich und wurde vor der Einschreibung des ersten Patienten in Frankreich durchgeführt</p> <p>12.10.2012 für Dänemark Änderungen hinsichtlich der Fristen für die Meldung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) und unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (UESIs) mit sofortiger Mitteilung zur Erfüllung der europäischen detaillierten Leitlinien zur Sammlung, Verifizierung und Präsentation von Berichten unerwünschter Ereignisse/ Reaktionen aus klinischen Studien mit Arzneimitteln für den menschlichen Gebrauch ("CT-3") (Juni 2011) gemäß Anforderung der dänischen Gesundheitsbehörden. Die sofortige Meldung durch den Prüfarzt musste innerhalb von 24 Stunden erfolgen. Auf Ersuchen der dänischen Gesundheitsbehörden wurden Leitlinien für sichere Verhütungsmethoden, die bei weiblichen Patienten in dieser Studie verwendet werden könnten sowie die Dauer der Anwendung der Verhütung nach Absetzen der Studienbehandlung in einem Nachtrag zum Protokoll sowie in der Patienteninformation (Informationsbroschüre) zur Verfügung gestellt. Der Anhang spezifiziert auch die Fälle von sterilisierten oder unfruchtbaren Personen. Änderungsantrag 3 galt nur für Dänemark und wurde vor der Aufnahme des ersten Patienten in Dänemark durchgeführt.</p> <p>07.02.2013 für alle Studienzentren/-länder Änderung der Formulierung der Ausschlusskriterien E20, E29, E31, E34, E37 und E39</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für das Ausschlusskriterium E20 in Bezug auf den diabetischen Kontrollstatus wurde der Schwellenwert für HbA<sub>1c</sub> von 8,5 % auf 9 % angehoben, da bis zu diesem Wert die antidiabetische Behandlung in geeigneter Weise mit einer minimalen Auswirkung auf Lipidparameter angepasst werden kann</li> <li>• Für das Ausschlusskriterium bezüglich einer Krankengeschichte mit humanem Immundefizienzvirus (HIV) wurde eine geringfügige Änderung von der Gesundheitsbehörde beantragt, daher wurde dieses</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ausschlusskriterium entsprechend überarbeitet (Formulierung geändert: „positiver HIV-Test“)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erläuterungen hinsichtlich des Ausschlusskriteriums E31 wurden gemacht im Zusammenhang mit einer vorherigen Teilnahme an einer klinischen Studie mit Alirocumab oder einem anderen monoklonalen anti-PCSK9-Antikörper.</li> <li>• Für das Ausschlusskriterium E34 bezüglich Laborbefunden während des Screeningzeitraums wurden geringfügige Änderungen wie folgt vorgenommen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hepatitis C-Test muss nicht bestätigt werden (Antikörpernachweis reicht aus, da der RIBA-Test nicht uneingeschränkt verfügbar ist)</li> <li>○ Wiederholte TSH-Messung wird erlaubt (aufgrund bekannter Variabilität der Messung)</li> </ul> </li> <li>• Das Ausschlusskriterium E37 in Bezug auf bekannte Überempfindlichkeit gegenüber monoklonalem Antikörper wurde nach Aufforderung der Gesundheitsbehörde überarbeitet, um zu spezifizieren, dass es sich auf eine beliebige Komponente des Arzneimittels beziehen kann, einschließlich der Hilfsstoffe</li> <li>• Für das Ausschlusskriterium E39 in Bezug auf Frauen im gebärfähigen Alter enthielt die Überarbeitung des Wortlauts eine Sprache, die die Erfüllung aller anwendbaren lokalen Regulierungsanforderungen durch die Einverständniserklärung oder einen lokalen Protokollzusatz ermöglichen würde. Die überarbeitete Sprache hatte keinen Einfluss auf die Anforderungen, die bereits für Frauen in der klinischen Studie gestellt wurden. Zusätzlich wurde eine Klärung für die Dauer der Anwendung der Kontrazeption nach Beendigung der Studienbehandlung vorgenommen.</li> </ul> <p>Änderung zur Meldung von UEs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinzufügen von neurologischen und ophthalmologischen Ereignissen in die Liste der UESIs in der gleichen Weise, wie es bereits in einer anderen Studie (ODYSSEY long-term LTS11717) durchgeführt worden war. Bei der Durchführung des laufenden Phase-3-Programms war kein neues Sicherheitssignal aufgetreten</li> <li>• Hinzufügen der „Schwangerschaft des Partners männlicher Teilnehmer“ als UESI mit sofortiger Benachrichtigungspflicht</li> <li>• Änderung der Zeitpläne für die Sicherheitsberichterstattung von "innerhalb eines Arbeitstages" auf "innerhalb von 24 Stunden" für SUE und UESI mit sofortiger Benachrichtigung zur Einhaltung der Leitlinie der Europäischen Kommission 2011/C 172/01 (CT-3).</li> </ul> <p>Änderung der Screeningdauer und des Zeitfensters für den Trainingsbesuch: Die Verlängerung des Screeningzeitraums und des Protokollfensters für den Trainingsbesuch erlauben größere Flexibilität für die Versuchsteilnehmer.</p> <p>Es wurden die Informationen zu einer möglichen Notfallstrategie hinzugefügt, falls der Hersteller mit irgendwelchen Leistungs- oder</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Versorgungsproblemen des Autoinjektors konfrontiert wird, um die Kontinuität der Studienbehandlung ohne Unterbrechung zu gewährleisten.</p> <p>Klarstellung für einige Sicherheitslaborparameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Verteilung der roten Blutkörperchen (red blood cell distribution, RDW) und die Retikulozytenzahl wurden als Hämatologie-Laborparameter hinzugefügt</li> </ul> <p>Klarstellung der kardiovaskulären Ereignisse (CV), die dem <i>Clinical Events Committee</i> (CEC) zur Beurteilung vorgelegt werden sollen.</p> <p>07.03.2013 für Deutschland</p> <p>Ausschlusskriterien E29 im Zusammenhang mit einer bekannten HIV-Infektion und E34 wurden überarbeitet, um Patienten auszuschließen, die positiv auf HIV getestet wurden. Das Protokoll erforderte dann HIV-Tests während der Screeningperiode und den Ausschluss der Patienten, die positiv getestet wurden.</p> <p>Das Ausschlusskriterium E37 in Bezug auf bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Therapien mit monoklonalen Antikörpern wurde nach Aufforderung der Gesundheitsbehörde überarbeitet, um zu spezifizieren, dass es sich auf eine beliebige Komponente des Arzneimittelprodukts bezieht, einschließlich Hilfsstoffe.</p> <p>26.02.2014 für alle Studienzentren/-länder</p> <p>Ergänzung der Verblindungsmaßnahmen in Bezug auf die pharmakokinetische Analyse, um die Informationen über die verschiedenen Protokolle des ODYSSEY-Programms zu harmonisieren</p> <p>Aktualisierte Sprache für CV-Ereignisse, die der CEC zur Entscheidung vorgelegt werden sollen und eine Klarstellung der CV-Ereignisse enthalten.</p> <p>Aktualisierte Sprache bei der Erfassung der Partnerschwangerschaft gemäß anderen Protokollen im ODYSSEY-Programm.</p> <p>Kategorisierung unerwünschter Ereignisse (AEs): aktualisierte Sprache zur Aufzeichnung von Reaktionen an der Injektionsstelle, die nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel zusammenhängen.</p>
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p><b><u>Einschlusskriterien</u></b></p> <p><b>I01.</b></p> <p>Patienten mit Hypercholesterinämie und etablierter koronarer Herzkrankheit (KHK) oder KHK-Risikoäquivalenten (Definition siehe unten), die mit einer maximal tolerierten stabilen Statin-Tagesdosis* für mindestens 4 Wochen vor dem Screeningbesuch (Woche -3) nicht ausreichend kontrolliert werden konnten.</p> <p>*Definition der maximal tolerierten Statindosis (jede der folgenden Optionen wurde akzeptiert):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rosuvastatin 20 mg oder 40 mg täglich</li> <li>• Atorvastatin 40 mg oder 80 mg täglich</li> <li>• Simvastatin 80 mg täglich (wenn diese Dosierung seit</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mindestens einem Jahr bestand; siehe Ausschlusskriterium E 07))</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die mit keiner der oben genannten Statindosen behandelt werden können, sollten mit einer Statindosis behandelt werden, die vom Arzt für den Patienten als geeignet erachtet wird. Einige Beispiele für akzeptable Gründe eine niedrigere Statindosis einzunehmen, schlossen folgendes ein (waren aber nicht beschränkt auf diese): Nebenwirkungen, fortgeschrittenes Alter, niedriger BMI, regionale Praxis und Zulassung, Begleitmedikation, Komorbiditäten u.a.. Die Gründe müssen in der Patientenakte dokumentiert werden.</li> </ul> <p><b>A: Eine dokumentierte KHK-Krankengeschichte</b> (beinhaltet einen oder mehrere der folgenden Punkte):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akuter Myokardinfarkt</li> <li>• Stummer Myokardinfarkt</li> <li>• Instabile Angina pectoris</li> <li>• Koronare Revaskularisierung</li> <li>• Klinisch signifikante KHK durch invasive oder nicht-invasive Tests diagnostiziert</li> </ul> <p><b>B: KHK-Risikoäquivalente</b> (beinhalten eines oder mehrere der folgenden 4 Kriterien ein)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dokumentierte periphere arterielle Verschlusskrankheit (eines der folgenden Kriterien [a, b oder c] muss erfüllt sein</li> <li>2. Dokumentierter vorheriger ischämischer Schlaganfall mit einem fokalen ischämischen neurologischen Defizit, das länger als 24 Stunden andauerte und als atherothrombotischer Ursprung betrachtet wurde. Berechnete Tomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) müssen durchgeführt worden sein, um Blutungen und nicht-ischämische neurologische Erkrankungen auszuschließen.</li> <li>3. Dokumentierte chronische Nierenerkrankung (CKD) definiert durch <math>30 \leq</math> geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) <math>&lt;60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> für 3 Monate oder mehr, einschließlich des Screening-Besuchs</li> <li>4. Bekannte Vorgeschichte von Diabetes UND 2 oder mehr zusätzliche Risikofaktoren (wie unten aufgeführt): <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Bluthochdruck (auf Antihypertensiva eingestellt);</li> <li>b. Knöchel-Arm-Index <math>\leq 0.90</math>;</li> <li>c. Mikroalbuminurie oder Makroalbuminurie ODER Messtab-Urinalyse beim Screening-Besuch (Woche -3) mit <math>&gt;2+</math> Protein;</li> <li>d. Pre-proliferative oder proliferative Retinopathie oder des Lasersbehandlung gegen Retinopathie;</li> <li>e. Bekannte familiäre Vorgeschichte von vorzeitiger KH (KHK bei Vater oder Bruder vor einem Alter von 55; KHK bei Mutter oder Schwester vor dem Alter von 65 Jahren).</li> </ol> </li> </ol> <p><b>I02:</b> Unterschriebene Einverständniserklärung</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b><u>Ausschlusskriterien</u></b></p> <p><b>E01:</b> Patienten ohne bestehender KHK oder KHK-Risikoäquivalenten.</p> <p><b>E02:</b> LDL-C &lt;70 mg/dl (&lt;1,81 mmol/l) zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -3) bei Patienten mit vorangegangener kardiovaskulärer Erkrankung (definiert als: KHK, ischämischer Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit)</p> <p><b>E03:</b> LDL-C &lt;100 mg/dl (&lt;2,59 mmol/l) zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -3) bei Patienten ohne dokumentierte kardiovaskuläre Erkrankung</p> <p><b>E04:</b> Wechsel der Statindosis oder des Dosisregimes vom Screening bis zur Randomisierung</p> <p><b>E05:</b> Einnahme eines anderen Statins als Simvastatin, Atorvastatin oder Rosuvastatin</p> <p><b>E06:</b> Simvastatin, Atorvastatin oder Rosuvastatin wurde nicht täglich oder nicht in einer zugelassenen Dosierung eingenommen</p> <p><b>E07:</b> Tagesdosen über 80 mg Atorvastatin, 40 mg Rosuvastatin oder 40 mg Simvastatin (Ausnahme: Patienten, die seit über einem Jahr mit 80 mg Simvastatin behandelt werden).</p> <p><b>E08:</b> Einnahme von Cholesterin-Aufnahmehemmer (z. B. Ezetimib), Omega-3-Fettsäuren (≥ 1000 mg/Tag), Nicotinsäure, Gallensäure-bindende Komplexbildner, Einnahme von Produkten mit rotem Hefereis, innerhalb von vier Wochen vor der Screening-Visite (Woche -3) oder vom Screening bis zur Randomisierung</p> <p><b>E09:</b> Einnahme von Fibraten innerhalb von sechs Wochen vor der Screening-Visite (Woche -3)</p> <p><b>E10:</b> Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln oder OTC-Arzneimitteln, die die Lipidwerte beeinflussen können, in nicht stabiler Dosis für mindestens vier Wochen vor der Screening-Visite (Woche -3) und vom Screening bis zur Randomisierung</p> <p><b>E11:</b> Einnahme von Produkten mit rotem Hefereis innerhalb von vier Wochen vor der Screening-Visite (Woche -3) und vom Screening bis zur Randomisierung</p> <p><b>E12:</b> Durchführung einer Plasmapherese-Behandlung innerhalb von zwei Monaten vor der Screening-Visite (Woche -3) oder geplante Plasmapherese innerhalb der Studiendauer</p> <p><b>E13:</b> Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris mit Krankenhausaufenthalt, perkutane koronare Intervention (PCI), Koronararterien-Bypass (CAGB), unkontrollierte Herzrhythmusstörung, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Carotis-Revaskularisierung, endovaskuläre Verfahren oder operative Eingriffe bei peripheren Gefäßerkrankungen innerhalb von drei Monaten vor der Screening-Visite (Woche -3) oder vom Screening bis zur Randomisierung</p> <p><b>E14:</b> Geplante PCI, CABG, Carotis-Revaskularisierung oder operativer Eingriff bei peripheren Gefäßerkrankungen innerhalb der Studiendauer</p> <p><b>E15:</b> Systolischer Blutdruck &gt;160 mmHg oder diastolischer Blutdruck &gt;100 mmHg zum Zeitpunkt des Screenings oder der Randomisierung</p> <p><b>E16:</b> Herzversagen des Stadiums III oder IV (nach <i>New York Heart Association</i>) innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>E17:</b> Vorausgegangene Hirnblutung (häorrhagischer Schlaganfall)</p> <p><b>E18:</b> Alter &lt; 18 Jahre zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -3)</p> <p><b>E19:</b> Patienten, die nicht vor der Screening-Visite (Woche -3) zu einer Cholesterin-senkenden Diät beraten wurden</p> <p><b>E20:</b> Diabetes-Diagnose innerhalb von drei Monaten vor der Randomisierung (Woche 0) oder schlecht eingestellter Diabetes zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Woche -3) (Glykohämoglobin A<sub>1c</sub> [HbA<sub>1c</sub>] &gt;9 %) (geändert: 07.02.2013)</p> <p><b>E21:</b> Vorliegen jeglicher klinisch-relevanter unkontrollierter endokriner Erkrankung, die einen Einfluss auf Serum-Lipide oder Lipoproteine hat. Patienten mit einer Schilddrüsenersatztherapie können eingeschlossen werden, wenn die Dosierung mindestens 12 Wochen vor dem Screening und zwischen Screening- und Randomisierungsbesuchen stabil war und das Niveau des Schilddrüsen-stimulierenden Hormons (TSH) zur Screening-Visite innerhalb des normalen Bereichs des Zentrallabors liegt.</p> <p><b>E22:</b> Vorausgegangener bariatrischer Eingriff innerhalb von 12 Monaten vor der Screening-Visite (Woche -3)</p> <p><b>E23:</b> Gewichtsschwankungen &gt;5 kg innerhalb von 2 Monaten vor der Screening-Visite (Woche -3)</p> <p><b>E24:</b> Bestehende HoFH oder HeFH</p> <p><b>E25:</b> Bekannte <i>loss-of-function</i>-Mutation oder –Polymorphismus von PCSK9</p> <p><b>E26:</b> Einnahme systemischer Kortikosteroide (Ausnahme: Ersatztherapie bei Erkrankungen der Hypophyse oder Nebennieren mit einer stabilen Dosierung für mindestens sechs Wochen vor Randomisierung (Woche 0))</p> <p><b>E27:</b> Einnahme einer kontinuierlichen Östrogen- oder Testosteron-Ersatztherapie (Ausnahme: stabile Dosierung für mindestens sechs Wochen vor der Screening-Visite (Woche -3) und keine geplante Änderung)</p> <p><b>E28:</b> Krebserkrankung innerhalb von 5 Jahren vor Studienbeginn (Ausnahmen: adäquat behandeltes Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom oder in situ Zervixkarzinom)</p> <p><b>E29:</b> Positiver HIV-Test (geändert am 07.02.2013)</p> <p><b>E30:</b> Behandlung mit einem anderen experimentellen Arzneimittel als Alirocumab innerhalb eines Monats</p> <p><b>E31:</b> Patienten, die in anderen klinischen Studien mit Alirocumab oder anderen anti-PCSK9-Antikörpern behandelt wurden (geändert 07.02.2013)</p> <p><b>E32:</b> Widerruf der Einverständniserklärung im Screening-Zeitraum</p> <p><b>E33:</b> Jede zum Zeitpunkt des Screenings identifizierte klinisch signifikante Anomalie, die nach dem Urteil des Investigators oder eines Unter-Investigators einer sicheren Durchführung der Studie entgegensteht oder die Erhebung der Endpunkte einschränkt wie z. B. schwere systemische Erkrankungen oder Patienten mit kurzer Lebenserwartung.</p> <p>Fehlende Eignung des Patienten nach Einschätzung des Studienpersonals z. B.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient nicht in der Lage, bestimmte Protokollanforderungen zu erfüllen, z. B. geplante Besuche</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient nicht in der Lage, langfristige Injektionen zu verabreichen oder zu tolerieren</li> <li>• Prüfer oder Unter-Prüfer, Apotheker, Studienkoordinator, anderes Studienpersonal oder ein Verwandter davon, die direkt an der Durchführung des Protokolls beteiligt sind</li> <li>• Andere aktuelle oder erwartete Bedingungen (z. B. geografische, soziale usw.), von denen der Investigator vermutet, dass diese die Teilnahme des Patienten für die Studiendauer einschränken oder limitieren</li> </ul> <p><b>E34:</b> Laborbefunde in der Screening-Phase (ohne Laboruntersuchungen bei Randomisierung in Woche 0):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• positive Tests auf Hepatitis B-Oberflächenantigen und Hepatitis C-Antikörper</li> <li>• Schwangerschaft (inklusive Woche 0)</li> <li>• Nüchtern-Triglyzeride &gt;400 mg/dl (&gt;4,52 mmol/l)</li> <li>• Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR ) &lt;30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>• Alanin-Aminotransferase (ALT ) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) &gt;3 x obere Grenze des Normalbereichs</li> <li>• Creatin-Phosphokinase (CPK ) &gt;3 x obere Grenze des Normalbereichs</li> <li>• TSH &lt; untere Normgrenze oder &gt;obere Normgrenze</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien in Bezug auf den aktiven Komparator und die obligatorische Hintergrundtherapie</b></p> <p><b>E35</b> Alle Kontraindikationen für Ezetimib</p> <p><b>E36</b> Alle Kontraindikationen für Statintherapie</p> <p><b>Ausschlusskriterien in Bezug auf Alirocumab</b></p> <p><b>E37</b> Bekannte Hypersensitivität gegen monoklonale Antikörper oder einen Bestandteil der Arzneimittelzubereitung (geändert am 07.02.2013)</p> <p><b>E38</b> Schwangere oder stillende Frauen</p> <p><b>E39</b> Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hoch wirksamen Verhütungsmethoden anwenden, oder bei denen kein Schwangerschaftstest durchgeführt werden kann. (Frauen im gebärfähigen Alter müssen zum Zeitpunkt des Screenings und der Randomisierung einen bestätigten negativen Schwangerschaftstest haben. Sie müssen eine wirksame Verhütungsmethode während der gesamten Dauer der Studienbehandlung und 10 Wochen nach der letzten Einnahme von Prüfpräparaten nutzen und wiederholten Schwangerschaftstests bei den Studienvisiten zustimmen. Die angewandten Methoden der Empfängnisverhütung müssen die Kriterien für eine hocheffektive Methode der Empfängnisverhütung gemäß der “Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals (CPMP/ICH/286/95” <a href="http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/028695en.pdf">http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/028695en.pdf</a>.) erfüllen. Bei Frauen nach der Menopause müssen mindestens 12 Monate seit der</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		letzten Menstruation vergangen sein.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde in 126 aktiven Zentren (die je mindestens einen Patienten gescreent haben) in Kanada, Dänemark, Frankreich, Ungarn, Israel, Russland, Südafrika, Südkorea, USA und Ukraine durchgeführt.</p> <p>Das Projektmanagement, Monitoring und Datenmanagement wurde Medpace Inc. in Cincinnati, Ohio (US) übertragen. Statistische Analysen wurden vom Sanofi Recherche Biostatistics and Programming Department, Paris (Frankreich) übernommen.</p> <p>Covance Central Laboratory in Indianapolis, IN (US) und Geneva, Schweiz führte die klinischen Laboruntersuchungen durch und sammelte die Proben für Antikörper- und Pharmakokinetik-Analysen. Medpace Reference Laboratories (MRL) in Cincinnati, Ohio (US) und Leuven, Belgien analysierte die Lipidwerte. Die Regeneron Clinical Bioanalysis Group war für die Analyse der Pharmakokinetik- und Antikörper-Proben verantwortlich.</p> <p>Eine Lenkungsausschuss (Steering Committee) beriet den Sponsor für alle Phase-3-Studien zur LDL-C-Senkung bezüglich wissenschaftlicher und methodischer Fragen, war verantwortlich für alle wissenschaftlichen Fragestellungen während der Studie und prüfte die Empfehlungen des Daten-Monitoring-Komitees.</p> <p>Das Daten-Monitoring-Komitee war verantwortlich für die Patientensicherheit in den Phase-3-Studien zur LDL-C-Senkung. Die Mitglieder des Daten-Monitoring-Komitees prüften Berichte, die von einem unabhängigen Statistiker entblindet wurden, und sprachen Empfehlungen zur Durchführung der Studie mit Blick auf die Sicherheit der Patienten aus.</p> <p>Zusätzlich wurde ein unabhängiger, externer Mediziner für das Monitoring ernannt, der gemeinsam mit einem Mitglied des Daten-Monitoring-Komitees verantwortlich für die Überprüfung der Sicherheitsdaten und unerwünschten Ereignisse der Patienten mit wiederholten LDL-C-Werten &lt;25 mg/dl (&lt;0,65 mmol/l) war.</p> <p>Ein unabhängiges Komitee für klinische Ereignisse, bestehend aus Experten im Bereich der kardiovaskulären Erkrankungen, war verantwortlich für die Definition und Überprüfung der kardiovaskulären Ereignisse und Todesfälle basierend auf verblindeten Daten.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Patienten erhielten im Screening-Zeitraum eine Einzeldosis Placebo s.c. zu Übungszwecken.</p> <p>Alirocumab und Alirocumab-Dummie (Placebo) wurden in identisch aussehenden Autoinjektoren bzw. Ezetimib und Ezetimib-Placebo wurden als identisch aussehende Kapsel bereitgestellt und identisch verblindet verpackt. Die Fertigspritzen wurden durch Selbstinjektion oder durch eine andere benannte Person verabreicht.</p> <p><b>Alirocumab-Gruppe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sterile Lösung mit einer Konzentration von 75 mg/mL oder 150 mg/mL Alirocumab in Histidin, pH 6,0, Polysorbat 20 und Saccharose. Administration durch s.c. Injektion in den Bauch, Oberschenkel oder Oberarm, rotierende Administration wird empfohlen.</li> <li>• Dosierung: 75 mg alle zwei Wochen beginnend in Woche 0 bis Woche 12, 75 mg oder 150 mg alle zwei Wochen (basierend auf dem LDL-</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>C-Wert in Woche 8) von Woche 12 bis 102 (2 Wochen vor dem Ende der doppelblinden Behandlungsphase)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo für eine Ezetimib-Kapsel einmal pro Tag, möglichst immer zur gleichen Zeit des Tages, mit oder ohne einer Mahlzeit von Woche 0 bis Woche 104.</li> </ul> <p><b>Ezetimib-Gruppe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ezetimib-Kapsel 10 mg einmal pro Tag, möglichst immer zur gleichen Zeit des Tages, mit oder ohne einer Mahlzeit von Woche 0 bis Woche 104.</li> <li>• Placebo für Alirocumab: Sterile Lösung aus Histidin, pH 6,0, Polysorbat 20 und Saccharose. Administration durch s.c. Injektion in den Bauch, Oberschenkel oder Oberarm, rotierende Administration wird empfohlen. Alle zwei Wochen beginnend in Woche 0 bis Woche 102 (2 Wochen vor dem Ende der doppelblinden Behandlungsphase)</li> </ul> <p><b>Begleitmedikation:</b></p> <p>Alle Patienten erhielten ein Statin (Simvastatin, Atorvastatin oder Rosuvastatin) in maximal tolerierter Dosis. Die Statindosis durfte während der ersten 24 Wochen des Behandlungszeitraums nicht geändert werden (Ausnahme: außergewöhnliche Umstände wie z. B. Warnung des Zentrallabors aufgrund der Triglyzeridwerte). Nach der 24. Woche durfte die Statindosis unter bestimmten Umständen modifiziert werden, wie z. B. Warnung des Zentrallabors aufgrund der Triglyzeridwerte oder LDL-C-Werte.</p> <p>Nahrungsergänzungsmittel oder OTC-Präparate, die Lipidwerte beeinflussen können, waren nur erlaubt, wenn sie in einer stabilen Dosis mindestens vier Wochen vor der Screening-Visite (Woche -3), im Screening-Zeitraum und in den ersten 24 Wochen des Behandlungszeitraums eingenommen wurden. Nach der 24. Woche war eine Änderung erlaubt.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population, basierend auf allen LDL-C-Werten ungeachtet der Fortführung der Behandlung</li> </ul> <p><b>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der mITT-Population, basierend auf allen LDL-C-Werten im Behandlungszeitraum</li> <li>• Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT- und mITT-Population</li> <li>• Prozentuale Änderung des ApoB-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT- und mITT-Population</li> <li>• Prozentuale Änderung des Non-HDL-C-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT- und mITT-Population</li> <li>• Prozentuale Änderung des Gesamt-Cholesterin-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Population</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prozentuale Änderung des ApoB-, Non-HDL-C- und Gesamt-Cholesterin-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population</li> <li>• Prozentuale Änderung des berechneten LDL-C-Werts nach 52 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population</li> <li>• Anteil der Patienten, die einen berechneten LDL-C-Zielwert &lt;70 mg/dl (1,81 mmol/l) nach 24 Wochen erreicht haben (ITT- und mITT-Population)</li> <li>• Prozentuale Änderung des Lp(a)-, HDL-C-, Nüchterntriglyzerid- und ApoA-1-Werts nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population</li> <li>• Prozentuale Änderung des Lp(a)-, HDL-C-, Nüchterntriglyzerid- und ApoA-1-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der ITT-Population</li> </ul> <p><b>Sicherheitsendpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse (UE)</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse, die zum dauerhaften Abbruch der Studie führen</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: allergische Reaktionen, darunter lokale Reaktionen an der Injektionsstelle; ALT <math>\geq</math> 3-facher oberer Normwert oder ALT <math>\geq</math> 2-facher Ausgangswert (wenn Ausgangswert <math>\geq</math> oberer Normwert); hämolytische Anämie; neurologische Ereignisse; ophthalmologische Ereignisse; Überdosis der Prüfфарznei; Schwangerschaft</li> <li>• Kardiovaskuläre Ereignisse: Tod infolge eines kardiovaskulären Ereignisses, Myokardinfarkt; Schlaganfall (<math>\pm</math> Todesfolge), instabile Angina pectoris mit Krankenhausaufenthalt oder Notfallbehandlung, Herzinsuffizienz mit Krankenhausaufenthalt oder Notfallbehandlung, koronare Revaskularisierung,)</li> <li>• Todesfälle</li> <li>• Laborwerte: Urinanalyse, Blutanalyse, hämatologische Analyse, Standard-Blutwerte (Glucose, Natrium, Kalium, Chlorid, Bikarbonat, Calcium, Phosphor, Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, Gesamt-Protein, LDH, Albumin, <math>\gamma</math>-Glutamyltransferase, Hepatitis-C-Antikörper, Leberwerte [ALT, AST, alkalische Phosphatase, Gesamt-Bilirubin], Creatin-Phosphokinase)</li> <li>• Vitalparameter (Blutdruck, Puls)</li> <li>• Elektrokardiogramm</li> <li>• Anti-Alirocumab-Antikörper (ADA) nach 12, 24, 52 und 104 Wochen; neutralisierende anti-Alirocumab-Antikörper bei positivem ADA-Befund</li> <li>• Prozentuale Änderung des hs-CRP-Werts nach 24, 52 und 104 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert</li> <li>• Absolute Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Werts im Vergleich zum Ausgangswert (Woche -2, Woche 24, Woche 52, Woche 104)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Anteil der Patienten mit berechnetem LDL-C &lt; 25 mg/dl (0,65 mmol/l) oder &lt; 15 mg/dl (0,39 mmol/l) bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen</li> </ul> <p><b>Lebensqualität:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>EQ-5D-Fragebogen zu Beginn der Studie und nach 12, 24, 36, 52 sowie nach 104 Wochen</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p><b>Clinical Trial Protocol Amendment No. 4 (07.02.2013):</b> Ergänzung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse um neurologische und ophthalmologische Ereignisse (Vereinheitlichung der Phase-3-Studien zu Alirocumab, keine medizinischen Gründe)</p> <p><b>Clinical Trial Protocol Amendment No. 6 (26.02.2014):</b> Änderungen bezüglich der statistischen Auswertung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Für die primäre Analyse der Wirksamkeit wird die ITT-Population untersucht (zusätzlich zur mITT-Population).</li> <li>Verwendung eines MMRM-Ansatzes für den primären Endpunkt mit der Annahme einer Normalverteilung</li> <li>Bei nicht normalverteilten Daten wurde die multiple Imputation für fehlende Werte verwendet. Diese Methode wurde auch bei binären Endpunkten mit folgender logistischer Regression angewendet.</li> <li>Analyse der primären und sekundären Endpunkte in der mITT-Population</li> </ul>
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Eine Fallzahl von 96 Patienten (64 Patienten mit Alirocumab und 32 mit Ezetimib) hätte eine 95 %ige Power, um einen Unterschied in der mittleren prozentualen LDL-C-Senkung von 20 % mit einem 0,05 zweiseitigen Signifikanzniveau nachzuweisen (unter der Annahme einer Standardabweichung von 25 % und vorausgesetzt, dass für alle Patienten der primäre Endpunkt erhoben werden kann).</p> <p>Um die regulatorischen Anforderungen zur Bewertung der Sicherheit von Alirocumab zu erfüllen, wurde die Fallzahl erhöht. Unter der Annahme einer 10 %-Abbruchquote für die ersten drei Monate und einer 20 %-Abbruchquote für die folgenden neun Monate und um mindestens 316 Patienten mit Alirocumab über 12 Monate beobachten zu können, wurde die Gesamtzahl der Studienteilnehmer auf 660 erhöht, bei einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 (Alirocumab 440: Ezetimib 220).</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wurde keine Interimsanalyse geplant oder durchgeführt. Allerdings wurde die Studie in zwei Datenanalyse-Schritten geplant und durchgeführt.</p> <p>Erster Schritt: Diese umfasst die Analyse der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte bis Woche 52 sowie die Sicherheitsdaten zum cut-off 30. Mai 2014</p> <p>Zweiter Schritt: Die finale Analyse wird zu Studienende durchgeführt und umfasst Analysen der Wirksamkeitsendpunkte nach Woche 52 sowie die finale Auswertung der Sicherheitsdaten</p>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Die Randomisierung erfolgte zentral durch das interaktive Sprachdialogsystem (IVRS, Interactive Voice Response System) bzw.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		das interaktive Webdialogsystem (IWRS, Interactive Web Response System).
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zwei Randomisierungslisten (für die Kapseln und die Injektoren) wurden zentral durch den Sponsor generiert und zur Randomisierung der Behandlungskits verwendet. Eine Liste der nummerierten Behandlungskits sowie das Randomisierungsschema des Studien-Biostatistikers wurden an einen Anbieter für zentralisierte Behandlungszuweisungssysteme übergeben. Die praktische Randomisierung erfolgt wahlweise mittels eines Interactive Voice Response System (IVRS) oder Interactive Web Response System (IWRS).</li> </ul>
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Randomisierung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2:1 (Alirocumab : Ezitimib)</li> <li>mittels permutierter Blöcke</li> </ul> <p>Stratifizierung nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>vorausgegangenem Myokardinfarkt oder ischämischen Schlaganfall (ja/nein)</li> <li>Statindosierung (Hochdosistherapie mit 40 oder 80 mg Atorvastatin oder 20 oder 40 mg Rosuvastatin versus Simvastatin in jeglicher Dosierung, &lt; 40 mg Atorvastatin oder &lt; 20 mg Rosuvastatin)</li> </ul> <p>geographische Region</p>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Doppelblinde Behandlungskits (Alirocumab oder Ezetimib) wurden anhand einer von Sanofi erstellten randomisierten Liste nummeriert und anschließend durch das IVRS/IWRS randomisiert den Patienten zugeordnet.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die zentrale Erstellung der Randomisierungsliste und Zuteilung der Patienten erfolgte durch: Almac Clinical Technologies, 25 Fretz Rd Souderton, Pennsylvania 18964, USA Almac Clinical Technologies, Seagoe Industrial Estate Craigavon BT63 5UA, UNITED KINGDOM
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten,	<p>a) ja b) ja c) ja</p> <p>Die Zuteilung der randomisierten Behandlungskits erfolgte mittels IVRS/IWRS. In Übereinstimmung mit dem Doppelblinddesign blieben</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Studienpatienten, Prüfarzte und Mitarbeiter des Prüfzentrums verblindet für die Studienbehandlung und haben keinen Zugriff auf die Randomisierungsliste (Behandlungscodes).
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alirocumab und Alirocumab-Placebo wurden in identisch aussehenden Autoinjektoren bzw. Ezetimib und Ezetimib-Placebo wurden als identisch aussehende Kapsel bereitgestellt und identisch verblindet verpackt. Die Packungen waren mit einer computergenerierten Nummer versehen, die dem Prüfarzt zum Zeitpunkt der Randomisierung bekannt gegeben wurde.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Population zur Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ITT (<i>intention-to-treat</i>)-Population: alle randomisierten Patienten, für die der LDL-C-Ausgangswert und mindestens ein LDL-C-Wert innerhalb der definierten Analysefenster bis Woche 24 bestimmt wurden, unabhängig davon, ob die Patienten eine Behandlung zum Messzeitpunkt des LDL-C erhalten haben. Patienten wurden ausgewertet wie randomisiert.</li> <li>• mITT (<i>modified intention-to-treat</i>)-Population: alle randomisierten Patienten, für die der LDL-C-Ausgangswert und mindestens ein LDL-C-Wert innerhalb der definierten Analysefenster bis Woche 24 bestimmt wurden und die zum Zeitpunkt der Messung mit der Studienintervention (Alirocumab oder Ezetimib) behandelt wurden (Bei Abbruch der Intervention mit Alirocumab: letzte Injektion + 21 Tage; Ezetimib: letzte Kapsel + 3 Tage). Patienten wurden ausgewertet wie randomisiert.</li> </ul> <p><b>Population zur Auswertung der Sicherheitsendpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention (Alirocumab oder Ezetimib) erhalten haben. Patienten wurden ausgewertet wie behandelt.</li> </ul> <p><b>Population zur Bestimmung von anti-Alirocumab Antikörpern</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention (Alirocumab oder Ezetimib) erhalten haben und für die der Ausgangswert und mindestens eine Antikörperbestimmung nach der ersten doppelblinden Injektion verfügbar waren</li> </ul> <p><b>Population zur Auswertung der Lebensqualität:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention (Alirocumab oder Ezetimib) erhalten haben und bei denen die Lebensqualität zu Beginn der Studie und danach mindestens einmal innerhalb von 52 Wochen in einer der fünf Dimensionen des EQ-5D erhoben wurde</li> </ul> <p><b>Population zur Auswertung der Pharmakokinetik:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienintervention (Alirocumab oder Ezetimib) erhalten haben und für die mindestens eine auswertbare Pharmakokinetik-Probe nach der ersten doppelblinden Injektion verfügbar war</li> </ul> <p><b>Statistische Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte:</b> Primäre und sekundäre Endpunkte wurden in der ITT und mITT-Population ausgewertet.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Primärer Endpunkt:</b></p> <p>Die prozentuale Änderung des berechneten LDL-C im Vergleich zum Ausgangswert wurde mittels MMRM (mixed effect model with repeated measures)-Methode in SAS® analysiert. Das Modell enthielt als feste Effekte Behandlung (Ezetimib vs. Alirocumab), Randomisierungsstrata gemäß IVRS (MI/Schlaganfall: ja vs. nein; Statin Behandlung: hoch vs. niedrig/moderat, geographische Region), Zeitpunkt (Woche 4, 8, 12, 16, 24, 36, 52), die Interaktionsterme Behandlung*Zeitpunkt und Strata*Zeitpunkt sowie die stetigen festen Kovariaten LDL-C Ausgangswert und Ausgangswert*Zeitpunkt. Das Modell lieferte nach Ausgangswert adjustierte geschätzte least square-Mittelwerte (LSM) bei Woche 24 für beide Behandlungsgruppen mit den jeweiligen Standardfehlern (SE) und 95 % Konfidenzintervallen (KI). Mit geeigneten Contrast Statements wurde der Unterschied in den Schätzwerten 2-seitig auf dem Niveau 5 % getestet. Innerhalb der Gruppen wurden die LSM und SE nach dem Anteil der Patienten in den Strata-Variablen in der Studienpopulation gewichtet.</p> <p><b>Hypothese:</b></p> <p><math>\mu_0</math> und <math>\mu_1</math> sind die Mittelwerte der relativen Senkung des berechneten LDL-C nach 24 Wochen bei Patienten mit Ezetimib bzw. Alirocumab. Folgende Hypothese sollte getestet werden:  <math>H_0: \mu_0 = \mu_1</math> versus <math>H_1: \mu_0 \neq \mu_1</math></p> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <p>Stetige, normalverteilte Endpunkte wurden mittels MMRM-Modell analog zum primären Endpunkt ausgewertet.</p> <p>Stetige, nicht-normalverteilte Endpunkte (Lipide: TG und LP(a)) wurden mittels eines multiplen Imputationsansatzes zum Umgang mit fehlenden Daten ausgewertet. Die prozentuale Veränderung vom Ausgangswert zu einem bestimmten Zeitpunkt wurde von beobachteten und imputierten Lipid-Werten zu diesem Zeitpunkt bestimmt. Nach multipler Imputation wurde ein robustes Regressionsmodell mit M-Schätzung für den zu interessierenden Endpunkt und mit Behandlungsgruppe, Randomisierungsstrata und entsprechendem Ausgangswert als Effekte im Modell verwendet, um Behandlungseffekte zu vergleichen. Die kombinierten Mittelwertschätzungen für beide Behandlungsgruppen sowie die Differenzen dieser Schätzungen und die entsprechenden Standardfehler (SEs), 95 % Konfidenzintervalle und p-Werte wurden bestimmt.</p> <p>Binäre Endpunkte wurden ebenfalls mittels eines multiplen Imputationsansatzes für fehlende Daten ausgewertet. Binäre Endpunkte zu bestimmten Zeitpunkten wurden basierend auf beobachteten und imputierten Lipidwerten zu diesen Zeitpunkten bestimmt. Multiple Imputation mit anschließender stratifizierter logistischer Regression mit Behandlungsgruppe als Haupteffekt und Ausgangswert als Kovariate, stratifiziert gemäß Randomisierungsstrata, wurde verwendet, um die Behandlungsgruppen zu vergleichen. Kombinierte Schätzungen von Odds Ratio (OR) gegen Ezetimib, 95 % Konfidenzintervall und p-Wert wurden bestimmt. Wenn logistische Regression nicht möglich war (z. B. null Responder in einem Behandlungsarm), wurden fehlende Werte mittels LOCF (<i>last observation carried forward</i>)-Ansatz kalkuliert und ein Modell der exakten bedingten logistischen Regression angewandt. Die sekundären Endpunkte wurden in einer hierarchischen Rangfolge ausgewertet.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Statistische Auswertung der Sicherheitsendpunkte:</b></p> <p>Es erfolgte eine deskriptive Zusammenfassung der Sicherheitsendpunkte pro Behandlungsarm ohne formale Signifikanztests. Der für die Sicherheitsauswertung relevante Zeitraum reichte von der ersten bis zur letzten Verabreichung der Studienintervention (Alirocumab oder Ezetimib) plus 70 Tage (10 Wochen) (erster Schritt der Datenanalyse).</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><b>Subgruppenanalysen:</b></p> <p>Um die Homogenität des Behandlungseffekts über verschiedene Subgruppen zu untersuchen, wurde das MMRM-Modell erweitert um die Interaktionsterme: Behandlung*Subgruppenfaktor, Zeitpunkt*Subgruppenfaktor und Behandlung*Zeitpunkt*Subgruppenfaktor sowie um den Subgruppenfaktorterm. Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurden für folgende Faktoren Subgruppenanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rasse (weiß, schwarz, afroamerikanisch)</li> <li>• Ethnizität (weder nicht-hispanisch noch Latino, hispanisch oder Latino)</li> <li>• BMI (&lt;30 kg/m<sup>2</sup>, ≥30 kg/m<sup>2</sup>)</li> <li>• Geschlecht (Männer/Frauen)</li> <li>• Region (Nordamerika, Westeuropa, Osteuropa, restliche Welt)</li> <li>• Alter (&lt;65 Jahre, ≥65 bis &lt; 75 Jahre, ≥75 Jahre)</li> <li>• Statinbehandlung (Hochdosistherapie [Atorvastatin 40 - 80 mg oder Rosuvastatin 20 - 40 mg] versus Simvastatin in jeglicher Dosis, Atorvastatin &lt; 40 mg oder Rosuvastatin &lt; 20 mg)</li> <li>• Früherer Myokardinfarkt oder Schlaganfall (Ja/Nein)</li> <li>• Diabetes (Ja/Nein)</li> <li>• Moderate Niereninsuffizienz (Ja/Nein)</li> <li>• Ausgangswert LDL-C (&lt;100, ≥100 bis &lt;130, ≥130 bis &lt;160, ≥160 mg/dl) (&lt;2,59, ≥2,59 bis &lt;3,37, ≥3,37 bis &lt;4,14, ≥4,14 mmol/l)</li> <li>• Ausgangswert HDL-C (&lt;40 mg/dl, ≥40 mg/dl/&lt;1,04 mmol/l, ≥1,04 mmol/l)</li> <li>• Ausgangswert Nüchterntriglyzeride (&lt;150 mg/dl, ≥150 mg/dl/&lt;1,7 mmol/l, ≥1,7 mmol/l)</li> <li>• Ausgangswert Lp (a) (&lt;30, ≥30 bis &lt;50, ≥50 mg/dl/&lt;0,3, ≥0,3 bis &lt;0,5, ≥0,5 g/L)</li> <li>• Ausgangswert gesamter PCSK9-Spiegel (unter, auf oder über dem Median)</li> <li>• Ausgangswert freier PCSK9-Spiegel (unter, auf oder über dem Median)</li> </ul> <p>Innerhalb jeder Subgruppe wurde die adjustierte Mittelwertdifferenz (<i>LS-mean difference</i>) gegen Ezetimib mit SE und 95 %-KI berechnet. Der Interaktions-p-Wert für Behandlung*Subgruppenfaktor bei Woche 24 wurde für jeden Faktor angegeben.</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen:</b></p> <p>Fehlende Daten: Das MMRM-Modell beruht auf der MAR-Annahme (<i>missing at random</i>). Um auf Einflüsse von nicht-zufälligen Mechanismen für fehlende Daten zu testen, wurden Sensitivitätsanalysen nach folgenden Ansätzen durchgeführt: <i>Tipping-point</i>-Ansatz (im SAP</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>präspezifiziert) sowie ein <i>Pattern-Mixture</i>-Modell (von den Zulassungsbehörden gefordert).</p> <p>Randomisierungs-Strata: MMRM-Modell mit den Strata laut eCRF anstelle der im IVRS verzeichneten Strata.</p> <p>Berechnete vs. gemessene LDL-C-Werte: ANCOVA-Modell mit gemessenen LDL-C-Werten (Ausgangswert und ein Wert innerhalb des 24-Wochen-Behandlungszeitraums).</p>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Insgesamt wurden 1112 Patienten gescreent. Davon erfüllten 392 Patienten die Einschlusskriterien nicht und 720 Patienten wurden randomisiert.</p> <p>a) Alirocumab: n=479, Ezetimib: n=241 b) Alirocumab: n=479, Ezetimib: n=241 c) Alirocumab: n=467, Ezetimib: n=240 (ITT-Population)</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>ITT-Population</b></p> <p>Insgesamt 13 der randomisierten Patienten (Alirocumab N = 12; Ezetimib N = 1) wurden ausgeschlossen, da innerhalb der Analysefenster bis Woche 24 kein LDL-C-Wert vorlag</p> <p><b>mITT-Population</b></p> <p>Insgesamt 21 der randomisierten Patienten (Alirocumab N = 15; Ezetimib N = 6) wurden ausgeschlossen, da innerhalb der Analysefenster bis Woche 24 kein LDL-C-Wert vorlag, der unter Behandlung bestimmt wurde.</p> <p><b>Studienabbrüche</b></p> <p>Siehe Flowchart</p>
<b>14</b>	Aufnahme/Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Die Studie bestand aus drei Zeiträumen, die sich auf insgesamt 115 Wochen für jeden Patienten akkumulierten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein Screening-Zeitraum von bis zu drei Wochen, in der der Patient auch mit der selbstständigen Injektion von Placebo/Alirocumab vertraut gemacht wurde</li> <li>• Ein doppelblinder Behandlungszeitraum von 104 Wochen beginnend mit der Randomisierung der Patienten</li> <li>• Eine achtwöchige Periode der Nachbeobachtung zur Sicherheitsbeurteilung</li> </ul> <p>Der erste Patient wurde am 9. August 2012 registriert, der letzte Patient schloss die Studie am 28. Juli 2015 ab.</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde am 28. Juli 2015 planmäßig beendet, nachdem der letzte randomisierte Patient den vollen Behandlungs- und Nachbeobachtungszyklus durchlaufen hat.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

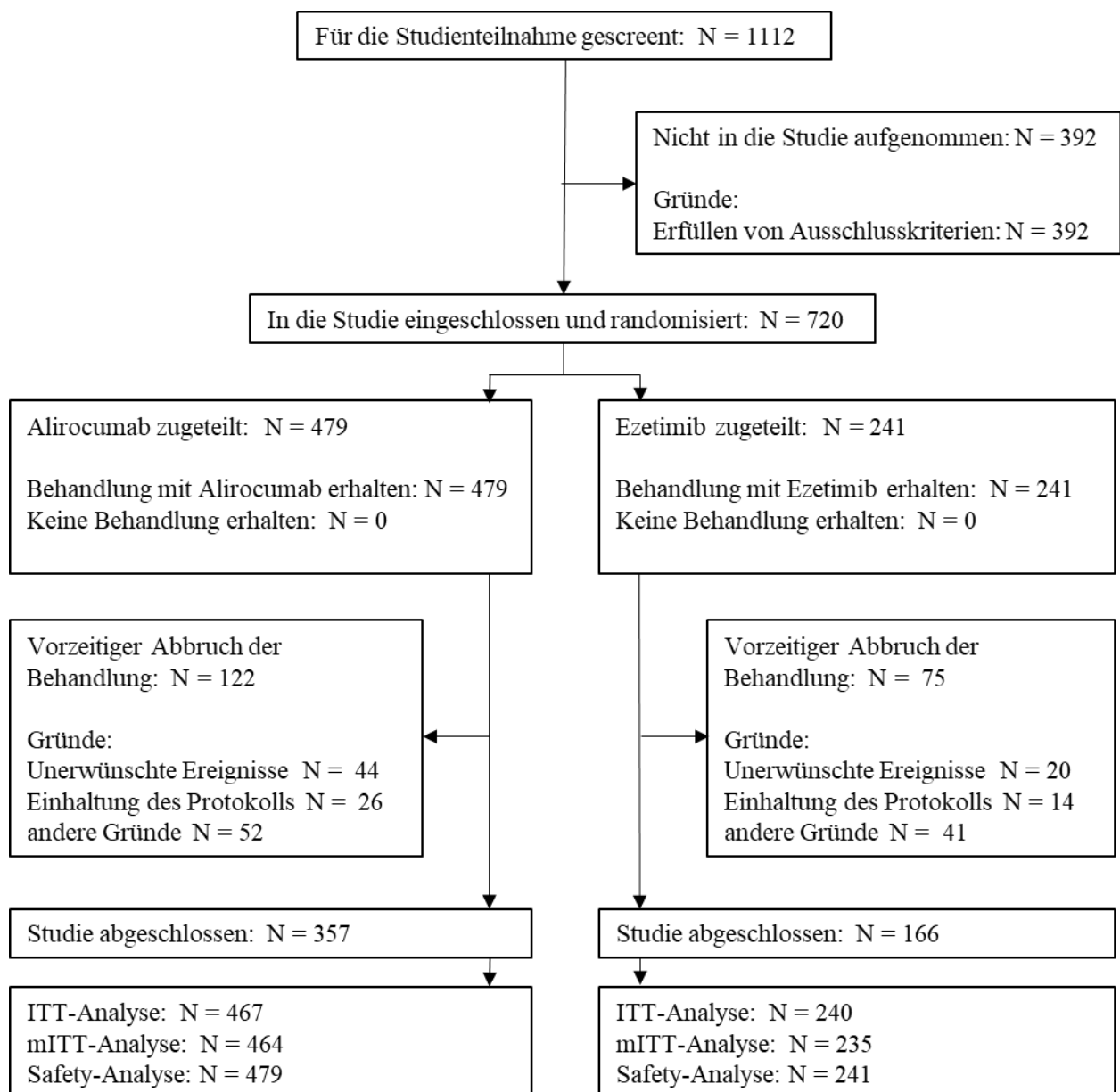


Abbildung 4-38: Patientenfluss in der Studie COMBO II gemäß Studienprotokoll

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

**OUTCOMES**

Tabelle 4-92 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OUTCOMES

**Studie:** ODYSSEY OUTCOMES (efc11570)

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
ODYSSEY Outcomes - Clinical Study Protocol v4.0 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of SAR236553/REGN727 on the Occurrence of Cardiovascular Events in Patients Who Have Recently Experienced an Acute Coronary Syndrome	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

In der Studie OUTCOMES wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 auf Alirocumab oder die Vergleichsintervention randomisiert. Die Randomisierung erfolgte mittels permutierter Blöcke und war nach Land stratifiziert.<sup>A</sup>

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Patienten wurden zentral einer Behandlung zugewiesen. Abhängig vom Standort wurde entweder das *Interactive Voice Response System* (IVRS) oder das *Interactive Web Response System* (IWRS) zur Zuweisung der Behandlung genutzt.<sup>A</sup>

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Patienten werden mittels permutierter Blockrandomisierung im Verhältnis 1:1 auf Alirocumab- oder die Vergleichsintervention randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Ländern.

Der „Project Demand Manager“ (Sanofi) lieferte dazu die Randomisierungsliste der Behandlungskit-Nummern und der Biostatistiker (Sanofi) das Randomisierungsschema an einen Anbieter von zentralisierten Behandlungszuweisungssystemen, welcher die Patienten-Randomisierungsliste erstellte, die einem Patienten ein eindeutiges Behandlungskit zuwies.<sup>A</sup>

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

## 3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

**Patient:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Alirocumab und Placebo wurden in identischen Autoinjektoren bereitgestellt und identisch verpackt und beschriftet. Jedes Kit für eine doppelblinde Behandlung enthielt eine eindeutige Nummer, die von einem Computerprogramm bei Sanofi generiert wurde. Die Zuteilung der Kits erfolgte mittels IVRS/IWRS. In Übereinstimmung mit dem Doppelblinddesign blieben Studienpatienten, Prüffärzte und Mitarbeiter des Prüfzentrums verblindet für die Studienbehandlung und hatten keinen Zugriff auf die Randomisierungsliste (Behandlungscodes) (Ausnahme: Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, dass das Aufheben der Verblindung notwendig macht).<sup>A</sup>

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Alirocumab und Placebo wurden in identischen Autoinjektoren bereitgestellt und identisch verpackt und beschriftet. Jedes Kit für eine doppelblinde Behandlung enthielt eine eindeutige Nummer, die von einem Computerprogramm bei Sanofi generiert wurde. Die Zuteilung der Kits erfolgte mittels IVRS/IWRS. In Übereinstimmung mit dem Doppelblinddesign blieben Studienpatienten, Prüffärzte und Mitarbeiter des Prüfzentrums verblindet für die Studienbehandlung und hatten keinen Zugriff auf die Randomisierungsliste (Behandlungscodes) (Ausnahme: Auftreten eines unerwünschten

---

Ereignisses, dass das Aufheben der Verblindung notwendig macht).<sup>A</sup>

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie ODYSSEY OUTCOMES handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-3b-Studie. Die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt, die Intervention war gegenüber Studienpatienten, Prüfärzten und Mitarbeitern des Prüfzentrums verblindet und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Auch andere endpunktübergreifende verzerrende Aspekte lagen nicht vor.<sup>A</sup>

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird daher zusammenfassend als niedrig eingestuft.

---



**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hochBegründung für die Einstufung:  

---

Bei der Erhebung des Endpunktes war die Intervention gegenüber Studienpatienten, Prüffärzten und Mitarbeitern der Prüffzentren verblindet. In der Endpunkterhebung wurde das Intention-To-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert und auch darüberhinaus lagen keine anderen verzerrenden Aspekte vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Kardiovaskulärer Tod****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Erhebung des Endpunktes war die Intervention gegenüber Studienpatienten, Prüffärzten und Mitarbeitern der Prüffzentren verblindet. In der Endpunkterhebung wurde das Intention-To-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert und auch darüberhinaus lagen keine anderen verzerrenden Aspekte vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

---



**Endpunkt: KHK-bedingter Tod****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
\_\_\_\_\_**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
\_\_\_\_\_**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
\_\_\_\_\_**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
\_\_\_\_\_**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hochBegründung für die Einstufung:  
\_\_\_\_\_

Bei der Erhebung des Endpunktes war die Intervention gegenüber Studienpatienten, Prüfern und Mitarbeitern der Prüfsentren verblindet. In der Endpunkterhebung wurde das Intention-To-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert und auch darüberhinaus lagen keine anderen verzerrenden Aspekte vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Nicht-tödlicher Myokardinfarkt****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
\_\_\_\_\_**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
\_\_\_\_\_**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
\_\_\_\_\_**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
\_\_\_\_\_**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hochBegründung für die Einstufung:  
\_\_\_\_\_

Bei der Erhebung des Endpunktes war die Intervention gegenüber Studienpatienten, Prüfern und Mitarbeitern der Prüfstellen verblindet. In der Endpunkterhebung wurde das Intention-To-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert und auch darüberhinaus lagen keine anderen verzerrenden Aspekte vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Erhebung des Endpunktes war die Intervention gegenüber Studienpatienten, Prüfarzten und Mitarbeitern der Prüfbüros verblindet. In der Endpunkterhebung wurde das Intention-To-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert und auch darüberhinaus lagen keine anderen verzerrenden Aspekte vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hochBegründung für die Einstufung:

Bei der Erhebung des Endpunktes war die Intervention gegenüber Studienpatienten, Prüfarzten und Mitarbeitern der Prüfbüros verblindet. In der Endpunkterhebung wurde das Intention-To-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert und auch darüberhinaus lagen keine anderen verzerrenden Aspekte vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hochBegründung für die Einstufung:

Bei der Erhebung des Endpunktes war die Intervention gegenüber Studienpatienten, Prüfarzten und Mitarbeitern der Prüfbüros verblindet. In der Endpunkterhebung wurde das Intention-To-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert und auch darüberhinaus lagen keine anderen verzerrenden Aspekte vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hochBegründung für die Einstufung:

Bei der Erhebung des Endpunktes war die Intervention gegenüber Studienpatienten, Prüfarzten und Mitarbeitern der Prüfsentren verblindet. In der Endpunkterhebung wurde das Intention-To-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert und auch darüberhinaus lagen keine anderen verzerrenden Aspekte vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Venöse thromboembolische Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Erhebung des Endpunktes war die Intervention gegenüber Studienpatienten, Prüfarzten und Mitarbeitern der Prüfbüros verblindet. In der Endpunkterhebung wurde das Intention-To-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert und auch darüberhinaus lagen keine anderen verzerrenden Aspekte vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Periphere arterielle Verschlusskrankheit****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Erhebung des Endpunktes war die Intervention gegenüber Studienpatienten, Prüfern und Mitarbeitern der Prüfsentren verblindet. In der Endpunkterhebung wurde das Intention-To-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert und auch darüberhinaus lagen keine anderen verzerrenden Aspekte vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

---



**Endpunkt: Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (*Major Adverse Cardiovascular Event, MACE*)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hochBegründung für die Einstufung:  

---

Bei der Erhebung des Endpunktes war die Intervention gegenüber Studienpatienten, Prüffärzten und Mitarbeitern der Prüfbüros verblindet. In der Endpunkterhebung wurde das Intention-To-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert und auch darüberhinaus lagen keine anderen verzerrenden Aspekte vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: KHK-Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hochBegründung für die Einstufung:

Bei der Erhebung des Endpunktes war die Intervention gegenüber Studienpatienten, Prüfarzten und Mitarbeitern der Prüfbüros verblindet. In der Endpunkterhebung wurde das Intention-To-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert und auch darüberhinaus lagen keine anderen verzerrenden Aspekte vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Schwere KHK-Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hochBegründung für die Einstufung:

Bei der Erhebung des Endpunktes war die Intervention gegenüber Studienpatienten, Prüferärzten und Mitarbeitern der Prüferzentren verblindet. In der Endpunkterhebung wurde das Intention-To-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert und auch darüberhinaus lagen keine anderen verzerrenden Aspekte vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Kardiovaskuläre Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Erhebung des Endpunktes war die Intervention gegenüber Studienpatienten, Prüffärzten und Mitarbeitern der Prüffzentren verblindet. In der Endpunkterhebung wurde das Intention-To-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert und auch darüberhinaus lagen keine anderen verzerrenden Aspekte vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität) oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hochBegründung für die Einstufung:  

---

Bei der Erhebung des Endpunktes war die Intervention gegenüber Studienpatienten, Prüffärzten und Mitarbeitern der Prüfbüros verblindet. In der Endpunkterhebung wurde das Intention-To-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert und auch darüberhinaus lagen keine anderen verzerrenden Aspekte vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Patienten, für die der LDL-C-Ausgangswert und mindestens ein LDL-C-Wert innerhalb des definierten Analysefensters bestimmt wurde, unabhängig davon, ob die Patienten eine Behandlung erhalten haben.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Erhebung des Endpunktes war die Intervention gegenüber Studienpatienten, Prüffärzten und Mitarbeitern der Prüfbüros verblindet. In der Endpunkterhebung wurde das Intention-To-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert und auch darüberhinaus lagen keine anderen verzerrenden Aspekte vor. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Erhebung des Endpunktes war die Intervention gegenüber Studienpatienten, Prüfern und Mitarbeitern der Prüfstellen verblindet. In der Endpunkterhebung wurde das Intention-To-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert und auch darüberhinaus lagen keine anderen verzerrenden Aspekte vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Erhebung des Endpunktes war die Intervention gegenüber Studienpatienten, Prüferärzten und Mitarbeitern der Prüferzentren verblindet. In der Endpunkterhebung wurde das Intention-To-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert und auch darüberhinaus lagen keine anderen verzerrenden Aspekte vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

---



**Endpunkt: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Erhebung des Endpunktes war die Intervention gegenüber Studienpatienten, Prüfarzten und Mitarbeitern der Prüfsentren verblindet. In der Endpunkterhebung wurde das Intention-To-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert und auch darüberhinaus lagen keine anderen verzerrenden Aspekte vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hochBegründung für die Einstufung:

Bei der Erhebung des Endpunktes war die Intervention gegenüber Studienpatienten, Prüfarzten und Mitarbeitern der Prüfbüros verblindet. In der Endpunkterhebung wurde das Intention-To-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert und auch darüberhinaus lagen keine anderen verzerrenden Aspekte vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hochBegründung für die Einstufung:

Bei der Erhebung des Endpunktes war die Intervention gegenüber Studienpatienten, Prüffärzten und Mitarbeitern der Prüffzentren verblindet. In der Endpunkterhebung wurde das Intention-To-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert und auch darüberhinaus lagen keine anderen verzerrenden Aspekte vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

**COMBO II**

Tabelle 4-93 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie COMBO II

**Studie:** ODYSSEY COMBO II (efc11569)

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
ODYSSEY COMBO II - Clinical Study Protocol - A Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 Versus Ezetimibe in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Statin Therapy	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

In der Studie COMBO II wurden die Patienten im Verhältnis 2:1 (Alirocumab : Ezetimib) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte mittels permutierter Blöcke und war stratifiziert nach vorausgegangenem Myokardinfarkt oder ischämischen Schlaganfall (ja/nein); Statindosierung (Hochdosistherapie mit 40/80 mg Atorvastatin oder 20/40 mg Rosuvastatin versus Simvastatin in jeglicher Dosierung, <40 mg Atorvastatin oder <20 mg Rosuvastatin); geographische Region.<sup>A</sup>

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten wurden zentral einer Behandlung zugewiesen. Abhängig vom Standort wurde entweder das *Interactive Voice Response System* (IVRS) oder das *Interactive Web Response System* (IWRS) zur Zuweisung der Behandlung genutzt.<sup>A</sup>

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Patienten werden mittels permutierter Blockrandomisierung im Verhältnis 2:1 auf Alirocumab- oder die Vergleichsintervention randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach „vorausgegangenem Myokardinfarkt oder ischämischem Schlaganfall“, Dosierung der bisherigen Statinbehandlung und geographischer Regions. Der „Project Demand Manager“ (Sanofi) lieferte dazu die Randomisierungsliste der Behandlungskit-Nummern und der Biostatistiker (Sanofi) das Randomisierungsschema an einen Anbieter von zentralisierten Behandlungszuweisungssystemen, welcher die Patienten-Randomisierungsliste erstellte, die einem Patienten ein eindeutiges Behandlungskit zuwies.<sup>A</sup>

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Um die Verblindung zu gewährleisten wurden Alirocumab und Placebo in identischen Autoinjektoren bereitgestellt, identisch verpackt und beschriftet. Zudem hatten alle doppelblinden Ezetimib-Behandlungskits (mit Ezetimib oder Placebo<sub>Ezetimib</sub>) gleiches Aussehen, Haptik und Beschriftung. Die Zuteilung der Kits erfolgte mittels IVRS/TWRS. In Übereinstimmung mit dem Doppelblinddesign blieben Studienpatienten, Prüfarzte und Mitarbeiter des Prüfzentrums verblindet für die Studienbehandlung und hatten keinen Zugriff auf die Randomisierungsliste (Behandlungscodes) (Ausnahme: Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, dass das Aufheben der Verblindung notwendig macht).<sup>A</sup>

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Um die Verblindung zu gewährleisten wurden Alirocumab und Placebo in identischen Autoinjektoren bereitgestellt, identisch verpackt und beschriftet. Zudem hatten alle

---

doppelblinden Ezetimib-Behandlungskits (mit Ezetimib oder Placebo<sup>Ezetimib</sup>) gleiches Aussehen, Haptik und Beschriftung. Die Zuteilung der Kits erfolgte mittels IVRS/TWRS. In Übereinstimmung mit dem Doppelblinddesign blieben Studienpatienten, Prüfärzte und Mitarbeiter des Prüfzentrums verblindet für die Studienbehandlung und hatten keinen Zugriff auf die Randomisierungsliste (Behandlungscodes) (Ausnahme: Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, dass das Aufheben der Verblindung notwendig macht).<sup>A</sup>

---

#### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie ODYSSEY COMBO II handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-3-Studie. Die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt, die Intervention war gegenüber Patienten, Prüfärzten und Endpunkterheber verblindet und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Auch andere endpunktübergreifende verzerrende Aspekte lagen nicht vor.<sup>A</sup>

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird daher zusammenfassend als niedrig eingestuft.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
\_\_\_\_\_**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
\_\_\_\_\_Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Patienten, für die der LDL-C-Ausgangswert und mindestens ein LDL-C-Wert innerhalb des definierten Analysefensters bestimmt wurde, unabhängig davon, ob die Patienten eine Behandlung erhalten haben.  
\_\_\_\_\_**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
\_\_\_\_\_**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
\_\_\_\_\_**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hochBegründung für die Einstufung:  
\_\_\_\_\_Bei der Erhebung des Endpunktes war die Intervention gegenüber Studienpatienten, Prüfarzten und Mitarbeitern der Prüfzentren verblindet. In der Endpunkterhebung wurde das Intention-To-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert und auch darüberhinaus lagen keine anderen verzerrenden Aspekte vor. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.  
\_\_\_\_\_

**Endpunkt: Anteil der Patienten mit LDL-C-Konzentration <70 mg/dl****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Patienten, für die der LDL-C-Ausgangswert und mindestens ein LDL-C-Wert innerhalb des definierten Analysefensters bestimmt wurde, unabhängig davon, ob die Patienten eine Behandlung erhalten haben.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Erhebung des Endpunktes war die Intervention gegenüber Studienpatienten, Prüffärzten und Mitarbeitern der Prüfbüros verblindet. In der Endpunkterhebung wurde das Intention-To-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert und auch darüberhinaus lagen keine anderen verzerrenden Aspekte vor. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

---



**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Erhebung des Endpunktes war die Intervention gegenüber Studienpatienten, Prüffärzten und Mitarbeitern der Prüfbüros verblindet. In der Endpunkterhebung wurde das Intention-To-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert und auch darüberhinaus lagen keine anderen verzerrenden Aspekte vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Erhebung des Endpunktes war die Intervention gegenüber Studienpatienten, Prüffärzten und Mitarbeitern der Prüfbüros verblindet. In der Endpunkterhebung wurde das Intention-To-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert und auch darüberhinaus lagen keine anderen verzerrenden Aspekte vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hochBegründung für die Einstufung:

Bei der Erhebung des Endpunktes war die Intervention gegenüber Studienpatienten, Prüferärzten und Mitarbeitern der Prüferzentren verblindet. In der Endpunkterhebung wurde das Intention-To-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert und auch darüberhinaus lagen keine anderen verzerrenden Aspekte vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hochBegründung für die Einstufung:

Bei der Erhebung des Endpunktes war die Intervention gegenüber Studienpatienten, Prüffärzten und Mitarbeitern der Prüfbüros verblindet. In der Endpunkterhebung wurde das Intention-To-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert und auch darüberhinaus lagen keine anderen verzerrenden Aspekte vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hochBegründung für die Einstufung:

Bei der Erhebung des Endpunktes war die Intervention gegenüber Studienpatienten, Prüffärzten und Mitarbeitern der Prüffzentren verblindet. In der Endpunkterhebung wurde das Intention-To-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert und auch darüberhinaus lagen keine anderen verzerrenden Aspekte vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Erhebung des Endpunktes war die Intervention gegenüber Studienpatienten, Prüffärzten und Mitarbeitern der Prüfbüros verblindet. In der Endpunkterhebung wurde das Intention-To-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert und auch darüberhinaus lagen keine anderen verzerrenden Aspekte vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

---

## Ausfüllhilfe

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar**: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.



**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*

- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung*

*bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---